

## **vfa-Positionspapier**

### **„Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen“**

## ZUSAMMENFASSUNG

Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln, der sogenannte Off-Label-Use, ist in einigen Indikationsgebieten und bei bestimmten Patientengruppen ein integraler Bestandteil der Therapie, um im Interesse der Patienten diese nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand behandeln zu können.

Die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb ihrer zugelassenen Indikationen ist zwar durch die Therapiefreiheit des Arztes gedeckt, wirft aber sowohl für den Arzt als auch für den pharmazeutischen Unternehmer haftungsrechtliche Fragen auf und kann außerdem zu Problemen hinsichtlich der Erstattung durch die Krankenkassen führen. Eine umfassende klare gesetzliche Regelung fehlt hierbei.

In der Rechtsprechung ist anerkannt, dass der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln unter bestimmten Voraussetzungen möglich ist und auch von der Gesetzlichen Krankenversicherung erstattet wird.

Dies begrüßt der vfa.

Der vfa setzt sich außerdem dafür ein, dass regulatorische Instrumente wie die EG-Verordnungen zu Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) und zu Kinderarzneimitteln konsequent für weitere Zulassungen genutzt werden, um mittel- bis langfristig zu einer Reduzierung des Bedarfs für Off-Label-Use zu gelangen.

Schließlich befürwortet der vfa den Ausbau einer wissenschaftlich fundierten Versorgungsforschung durch Förderung mit öffentlichen Mitteln. Neben von der Industrie veranlassten Studien könnten von Ärzten initiierte klinische Studien hier verlässliche, auf den klinischen Alltag bezogene Daten generieren, die in die Bewertungen der Expertenkommissionen mit einfließen könnten.

Seite 1/12

## Inhalt

Seite 2/12

ZUSAMMENFASSUNG .....	1
A) Die Grundlagen .....	3
Problematik .....	3
Was ist Off-Label-Use? .....	3
Wie kommt es zum Off-Label-Use? .....	4
B) Aktueller Stand .....	5
Umfang des Off-Label-Use in Deutschland .....	5
Einfluss des Zulassungsverfahrens .....	5
Regulatorische Instrumente zur Reduzierung des Bedarfs für Off-Label-Use .....	6
Rechtlicher Rahmen zum Off-Label-Use .....	6
Die Rolle der Expertengruppen zur Bewertung von Einzelwirkstoffen .....	9
Aktuell sind beim BfArM drei Expertengruppen für die Fachrichtungen Onkologie, Neurologie/Psychiatrie und Innere Medizin eingerichtet .....	10
Haftung des pharmazeutischen Unternehmers beim Off-Label- Use .....	10
C) Position des vfa .....	11

## A) Die Grundlagen

Seite 3/12

### Problematik

Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln (Off-Label-Use) ist in einigen Indikationsgebieten (z. B. Onkologie) und bei bestimmten Patientengruppen (z. B. Kinder) integraler Bestandteil der Therapie, um im Interesse der Patienten diese nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand behandeln zu können.

Die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb ihrer zugelassenen Indikationen ist zwar durch die Therapiefreiheit des Arztes gedeckt, wirft aber sowohl für den Arzt als auch für den pharmazeutischen Unternehmer haftungsrechtliche Fragen auf und kann außerdem zu Problemen hinsichtlich der Erstattung durch die Krankenkassen führen.

Die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) vertritt – wie in der Sozialgesetzgebung (SGB V) festgelegt - grundsätzlich den Standpunkt, dass die Arzneimittelzulassung eine Grundvoraussetzung für die Kostenübernahme eines Arzneimittels ist, knüpft also die Erstattung an die Zulassung. Das heißt, es werden fast ausnahmslos nur solche Arzneimittel von der GKV erstattet, die zugelassen sind und entsprechend ihrer Zulassung verordnet werden. Unter bestimmten Voraussetzungen (schwerwiegende Erkrankung, keine andere Therapie verfügbar, begründete Aussicht auf Therapieerfolg) ist jedoch die Erstattungsfähigkeit des Off-Label-Einsatzes aufgrund der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts möglich (siehe Kapitel B).

### Was ist Off-Label-Use?

Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Medikamenten wird im internationalen Sprachgebrauch als Off-Label-Use bezeichnet. In der einschlägigen Fachliteratur existiert dazu jedoch keine einheitliche Definition. Unklarheiten bestehen darüber, welche Parameter der Zulassung in die Betrachtung einbezogen werden. Diese umfassen: Anwendungsgebiet, Darreichungsform, Dosierung und Anwendergruppe. Die Food and Drug Administration (FDA), die US-Zulassungsbehörde, beschrieb den Off-Label-Use 1997 wie folgt: „The use for indication, dosage form, dose regimen, population or other use parameter not mentioned in the approved labelling.“ Demnach umfasst die Anwendung außerhalb der Zulassung nicht nur das Anwendungsgebiet, sondern alle durch die Zulassung definierten Parameter. Im engeren Sinne gilt aber für Off-Label-Use die folgende Definition des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA): „Unter „Off-Label-Use“ versteht man die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen und europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen)“.

Abzugrenzen vom **Off-Label-Use** in diesem Sinne ist zunächst der **Compassionate Use**, im Deutschen als „Härtefallregelung“ bezeichnet, bei dem aus humanitären Gründen ein noch gar nicht zugelassenes, das heißt, ein sich noch in der Erprobungsphase bzw. im Zulassungsverfahren befindliches Arzneimittel angewendet wird. Vom Off-Label-Use zu unterscheiden sind ferner der Missbrauch eines Arzneimittels, also die Anwendung ohne medizinische Indikation zum Beispiel als Suchtmittel oder zu Dopingzwecken sowie der sogenannte Fehlgebrauch. Letzterer wäre 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 weiteren Medikamenten.

Seite 4/12

#### Wie kommt es zum Off-Label-Use?

Ein häufiger Grund für einen Off-Label-Use liegt darin, dass nach der Zulassung durch die Anwendung des Arzneimittels unter Alltagsbedingungen der Kenntnisstand zu Wirksamkeit und Sicherheit stetig zunimmt. Dies kann dazu führen, dass sich nach einiger Zeit eine Erweiterung der Indikation oder eine Änderung des Therapie-regimes (z. B. Änderung der Dosierung oder der Komponenten einer Kombinationstherapie) als medizinischer Standard herausbildet, der nicht mehr durch die Zulassung abgedeckt ist. Gerade in der Onkologie ist eine außerordentlich rasche Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse gegeben.

## B) Aktueller Stand

Seite 5/12

### Umfang des Off-Label-Use in Deutschland

Bei der Krebsbehandlung (Onkologie) von Erwachsenen und Kindern erhalten viele Patienten Medikamente außerhalb ihres Zulassungsstatus. Gerade in diesem Behandlungsgebiet liegen manchmal sogar die Standardtherapien im Off-Label-Bereich. Auch in anderen Bereichen der Medizin wie der Neurologie, Psychiatrie, Rheumatologie und Infektiologie (vor allem im Zusammenhang mit HIV/ AIDS) ist der Off-Label-Use üblich. Darüber hinaus gehört der Off-Label-Use auch in der Dermatologie oder der Gynäkologie zum Verordnungsgeschehen.

Die pharmazeutischen Unternehmen sind dazu verpflichtet, Off-Label-Use ihrer Präparate entsprechend zu erfassen, zu dokumentieren und ggf. gegenüber den Behörden anzuzeigen. Außerdem werden Daten zum Off-Label-Use in periodischen Unbedenklichkeitsberichten, den PSURs, ausgewertet und diskutiert. Solche PSURs sind regelmäßig zu erstellen und bei der Zulassungsbehörde einzureichen.

### Einfluss des Zulassungsverfahrens

Seit Mitte der 1990er Jahre werden die Anwendungsgebiete durch die nationalen und europäischen Zulassungsbehörden sehr viel enger gefasst als davor. Für Phase-III-Studien werden strikte Ein- und Ausschlusskriterien gefordert, und der Wortlaut der zugelassenen Indikationen oder Dosierungen in der Fach- und Gebrauchsinformation bezieht sich dann nur noch explizit auf solche Patientengruppen und Gegebenheiten, die in Phase-III-Studien (ausnahmsweise auch in Phase-II-Studien) untersucht wurden. Im klinischen Alltag ist das Spektrum der behandlungsbedürftigen Patienten aber oft sehr viel breiter, was mehr oder weniger zwangsläufig in einen Off-Label-Use mündet.

Für den pharmazeutischen Unternehmer ist es schwierig, diese Kluft durch entsprechende Erweiterungen der Zulassung zu überbrücken. Der zeitliche und finanzielle Aufwand für die klinische Entwicklung von Indikationserweiterungen bereits zugelassener Präparate unterscheidet sich nicht wesentlich von demjenigen einer Erstzulassung, zumal auch die behördlichen Anforderungen an die Datenqualität gleich hoch sind. Die Erfahrungen, die von Ärzten aus dem Off-Label-Use allein gewonnen werden, werden von den Zulassungsbehörden nicht als ausreichend angesehen. Dieser hohe Aufwand wiegt umso schwerer, als der Zulassungsinhaber für neue Indikationen lediglich einmalig ein zusätzliches Jahr an Unterlagenschutz erhält. Dies gilt aber nur für neue, signifikante Indikationen, die innerhalb von acht Jahren nach der Erstzulassung eines Arzneimittels genehmigt werden.

Angesichts der geschilderten Bedingungen sehen sich pharmazeutische Unternehmer allein schon wegen des erheblichen Umfangs möglicher Untersuchungen (z.B. bei Krebserkrankungen), aber z.T. auch aus Gründen der Wirtschaftlichkeit nicht immer in der Lage, ihre bereits zugelassenen Medikamente in allen weiteren medizinisch plausiblen Indikationen in Studien zu prüfen und Zulassungen dafür zu beantragen.

Seite 6/12

### **Regulatorische Instrumente zur Reduzierung des Bedarfs für Off-Label-Use**

Es existieren einige Instrumente bei der Zulassung, die mittel- bis langfristig zu einer Reduzierung des Off-Label-Use beitragen könnten. So gibt es für die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten seit Anfang 2000 Anreize im Rahmen der EG-Verordnung zu Orphan Medicinal Products (10-jährige bzw. bei Kinderzulassungen 12-jährige Marktexklusivität, teilweise oder vollständige Befreiung von EMA-Gebühren für die Beratung bei der Entwicklung und für die Zulassung). Dies ist insbesondere für eine Reihe von seltenen Krebserkrankungen und Stoffwechselstörungen sowie weiterer oftmals genetisch bedingter Erkrankungen relevant. Bis Ende März 2019 haben rund 1.900 Entwicklungsprojekte den Orphan-Status erhalten. Aktuell sind in der EU 107 Orphan Drugs zugelassen. Hinzu kommen 51 weitere Medikamente, bei denen der Orphan-Status nach der Zulassung zurückgegeben wurde oder nach 10 Jahren abgelaufen ist, die aber fast alle weiterhin zur Behandlung von Patienten mit seltenen Krankheiten zur Verfügung stehen.

Die Anfang 2007 in Kraft getretene EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln verpflichtet die Firmen, bei der Neuentwicklung von Medikamenten – wo immer sinnvoll – Kinderstudien durchzuführen. Als Ausgleich ist hierfür eine 6-monatige Verlängerung des Patentschutzes vorgesehen; bei der freiwilligen Entwicklung eines bereits bekannten Arzneimittels für Kinder erhält der Hersteller einen 10-jährigen Unterlagenschutz für die Studiendaten. Diese „Paediatric Use Marketing Authorisation/PUMA“ wurde allerdings bislang nur in ganz wenigen Fällen beantragt, auch deshalb, weil der Off-Label-Use des Erwachsenenmedikaments häufig aus Kostengründen fortgesetzt wird.

Damit haben sich die Möglichkeiten für forschende Pharma-Unternehmen verbessert, für bestimmte schwerwiegende Erkrankungen neue Indikationen bzw. die Zulassung von Indikationserweiterungen zu beantragen, wodurch der Off-Label-Use reduziert werden konnte und wird.

### **Rechtlicher Rahmen zum Off-Label-Use**

Im Allgemeinen stellt das Arzneimittelgesetz (AMG) mit seinen Voraussetzungen an eine Arzneimittelzulassung dessen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sicher. Arzneimittel werden

durch die Zulassung verkehrsfähig und, sofern sie nicht durch die Regelungen nach § 34 SGB V ausgeschlossen sind, grundsätzlich auch erstattungsfähig (§ 31 SGB V). Das SGB V knüpft also die Erstattung im Prinzip an die Zulassung nach AMG. Von diesem Grundsatz kann in Ausnahmefällen, bestätigt durch das Bundessozialgericht, abgewichen werden:

Seite 7/12

#### **Urteil des BSG zur Erstattungspflicht beim Off-Label-Use**

Mit der Off-Label-Verschreibung hat sich auch das Bundessozialgericht (BSG) befasst. Dieses hat in einer Entscheidung vom 19.03.2002 geurteilt, dass der grundsätzliche Ausschluss eines Off-Label-Use von Arzneimitteln aus der Erstattung der GKV letztlich nicht ausnahmslos gelten kann. Folgende Kernaussagen für eine Erstattungspflicht der Krankenkassen beim Off-Label-Use hat das Gericht formuliert:

- Es handelt sich um eine schwerwiegende Erkrankung,
- bei der keine andere Therapie verfügbar ist und
- auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg zu erzielen ist. Dies bedeutet, dass Forschungsergebnisse vorliegen müssen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Hiervon kann ausgegangen werden, wenn
  - entweder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder
  - außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und auf Grund derer in einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.

### **Der „Nikolaus-Beschluss“ und Urteile weiterer Gerichte zum Off-Label-Use**

Seite 8/12

Das Bundesverfassungsgericht (BVerfG) hat im so genannten „Nikolaus-Beschluss“ vom 06.12.2005 festgestellt, dass die Weigerung der GKV, für die Kosten einer neuen medizinischen Behandlungsmethode aufzukommen, gegen das Grundgesetz verstößt, wenn eine lebensbedrohliche Erkrankung vorliegt, für die eine anerkannte Behandlung nicht zur Verfügung steht und eine begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht. Eine enge Auslegung der Leistungspflicht der GKV bei krankheitsbedingter Lebensgefahr ist laut dem Urteil nicht mit der Schutzpflicht des Staates für das Leben seiner Bürger zu vereinbaren. In diesem Fall ist von den Sozialgerichten zu prüfen, ob es für die vom Arzt nach gewissenhafter fachlicher Einschätzung vorgenommene/beabsichtigte Behandlung ernsthafte Hinweise auf einen nicht ganz entfernt liegenden Heilungserfolg oder auch nur auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf im konkreten Einzelfall gibt.

Das Hessische Landessozialgericht (LSG) nahm in einer Entscheidung vom 15.01.2009 darauf Bezug und führte aus, dass die GKV in einer notstandsähnlichen Situation auch die Versorgung mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel gewähren muss.

Mit Urteil vom 13.10.2010 hat das BSG seine Rechtsprechung zum Off-Label-Use weiter konkretisiert. So greift die oben aufgeführte Rechtsprechung des BVerfG nur für die Behandlung der lebensbedrohlichen Krankheit selbst, nicht jedoch für die Behandlung von Folgekrankheiten.

Mit dem Anfang 2012 in Kraft getretenen GKV-Versorgungsgesetz wurde der Geltungsumfang des o.g. Nikolaus-Beschlusses des BVerfG für das Leistungsrecht der GKV insgesamt klargestellt. Seitdem heißt es in § 2 Abs. 1a SGB V: „Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder in der Regel tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, können auch eine von Absatz 1 Satz 3 abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“

Im Dezember 2016 gab es zwei weitere Urteile des Bundessozialgerichtes betreffend des Off-Label-Use, die jedoch im Wesentlichen nichts an der grundlegenden bisherigen Rechtsprechung ändern.

Richtschnur für ärztliches Handeln ist nach wie vor der von medizinischen Fachkreisen allgemein akzeptierte Behandlungsstandard,



und nicht allein die Zulassung eines Arzneimittels. Der Arzt kann daher im Rahmen seiner Therapiefreiheit aus Haftungs- und strafrechtlichen Gründen u.U. sogar dazu verpflichtet sein, Medikamente zulassungsüberschreitend einzusetzen, wenn dies dem aktuellen medizinischen Standard entspricht. Sogar wenn sich noch kein allgemein akzeptierter medizinischer Behandlungsstandard herausgebildet hat, ist ein Off-Label-Use bei triftigen Voraussetzungen kein Behandlungsfehler. Diese Voraussetzungen sind:

- dokumentierte medizinische Begründung,
- dokumentierte sorgfältige Abwägung gegenüber zugelassenen Arzneimitteln und
- dokumentierte sorgfältige Patientenaufklärung.

Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten Rechtslage lassen sich demnach folgende Ausnahmesituationen identifizieren, bei denen eine Leistungspflicht für die GKV für den Off-Label-Use bestehen kann:

1. Schwerwiegende Erkrankungen ohne verfügbare Therapie mit begründeter Aussicht auf Behandlungserfolg beim Off-Label-Use (z. B. Zulassungserweiterung bereits beantragt oder außerhalb der Zulassung bereits gewonnene und veröffentlichte fundierte Erkenntnisse)
2. Besonders schwerwiegende Erkrankungen, lebensbedrohliche und/oder regelmäßig tödliche Erkrankungen. Hier genügen Indizien auf eine nicht ganz fernliegende Aussicht auf spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf im konkreten Einzelfall beim Fehlen anderer Behandlungsoptionen.

Bei Seltenheitsfällen (die nicht systematisch erforschbar sind), reicht eine gewisse Plausibilität aus, dass der voraussichtliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

3. Die Anerkennung des Off-Label-Use durch den G-BA (Arzneimittelliste im Teil A der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).
4. Das Arzneimittel wird im Rahmen einer klinischen Studie nach § 35c SGB V (Off-Label) eingesetzt und der Gemeinsame Bundesausschuss hat dem nicht widersprochen.

### **Die Rolle der Expertengruppen zur Bewertung von Einzelwirkstoffen**

Bereits im April 2003 wurde beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Expertengruppe „Off-Label“ eingerichtet. Sie hatte zur Aufgabe, für ausgewählte Krebstherapeuti-

ka Feststellungen zum wissenschaftlichen Kenntnisstand über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten auf der Grundlage vorhandener (klinischer) Studien zu treffen.

Seite 10/12

Seit Ende Dezember 2005 hat der G-BA Bewertungen des Off-Label-Use für eine Reihe von Wirkstoffen in Auftrag gegeben. Die daraufhin von Experten erarbeiteten Empfehlungen werden vom G-BA in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und Anlage VI umgesetzt, wobei je nach Prüfergebnis die Zuordnung in Teil A (verordnungsfähig) oder Teil B (nicht verordnungsfähig) erfolgt. Aktuell finden sich 25 Einträge in Teil A und 14 Einträge in Teil B vorgekommen der Anlage VI. Bei Aufnahme in Teil A der Richtlinie müssen die pharmazeutischen Unternehmer dieser Off-Label-Anwendung für ihr betroffenes Arzneimittel zugestimmt haben, damit eine Verordnungsfähigkeit des Präparats besteht. Die Empfehlungen der Expertengruppen erhalten mit der Aufnahme in die Arzneimittel-Richtlinie rechtsverbindlichen Charakter bezüglich der Erstattung.

Aktuell sind beim BfArM drei Expertengruppen für die Fachrichtungen Onkologie, Neurologie/Psychiatrie und Innere Medizin eingerichtet.

### **Haftung des pharmazeutischen Unternehmers beim Off-Label-Use**

Im Rahmen des „bestimmungsgemäßen Gebrauchs“ unterliegen pharmazeutische Unternehmer auch der arzneimittelrechtlichen Haftung (§§ 84 ff. AMG) beim Off-Label-Use. Denn die Haftung des pharmazeutischen Unternehmers nach § 84 AMG für Schäden durch die Anwendung fehlerhafter Arzneimittel knüpft nicht (allein) an den Inhalt und Umfang der Zulassung, sondern an den „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ des betreffenden Arzneimittels. Durch die Voraussetzung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs grenzt das Gesetz die Risiko- und Verantwortungsbereiche des pharmazeutischen Unternehmers und des verschreibenden Arztes voneinander ab. Dies gilt auch für den Off-Label-Use. Welcher Gebrauch bestimmungsgemäß ist, richtet sich in erster Linie nach den von der Zulassungsbehörde akzeptierten Indikationen, Kontraindikationen und sonstigen Aussagen bei Kennzeichnung in der Packungsbeilage und in der Fachinformation.

Wie bereits oben erläutert, ist der Stand des aktuellen medizinischen Wissens aber nicht auf den Wissensstand zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels fixiert, sondern vergrößert sich im Laufe der Anwendung des Arzneimittels unter Alltagsbedingungen stetig. Deshalb kann unter bestimmten Umständen aufgrund der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft auch ein vom pharmazeutischen Hersteller bei der Zulassung nicht vorgesehener Gebrauch eines Arzneimittels medizinisch sachgerecht sein. Durch die wissenschaftlichen Erkenntnisse kann sich infolgedessen in engen

Grenzen im Laufe der Zeit der bestimmungsgemäße Gebrauch eines Arzneimittels über den Bereich der Zulassung hinaus erweitern, wenn er in der ärztlichen Anwendung üblich ist und vom Hersteller akzeptiert bzw. – auch stillschweigend – gebilligt wird. Insofern können die beim BfArM eingerichteten Expertengruppen „Off-Label“ mit der Aufarbeitung und Feststellung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Medikamenteneinsatz außerhalb der Zulassung einen wichtigen, allerdings keinesfalls exklusiven Beitrag zur Abgrenzung des bestimmungsgemäßen vom bestimmungswidrigen Gebrauch eines Arzneimittels leisten.

Soweit der pharmazeutische Unternehmer für Schäden aus dem „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ eines Arzneimittels nach § 84 AMG haftet, ist er auch zur Deckungsvorsorge nach § 94 AMG verpflichtet. Diese Deckungsvorsorge wird in der Praxis durch eine entsprechende Versicherungspolice erbracht. Wie oben erläutert wurde, hat sich sowohl die Haftpflicht als auch die Versicherungsdeckung im Umfang an dem „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ des Arzneimittels zu messen, der nicht immer deckungsgleich mit der Zulassung ist.

### C) Position des vfa

Aus Sicht des vfa dürfen Regelungsdefizite im Sozial- und Arzneimittelrecht in keinem Fall dazu führen, dass schwerkranken Patienten unverzichtbare und wirksame Therapien vorenthalten bleiben. Der vfa begrüßt ausdrücklich, dass das Bundessozialgericht (BSG) und das Bundesverfassungsgericht mit ihren Entscheidungen die Interessen der Patienten gestärkt haben. Das BSG erkennt – in engen Grenzen – die Notwendigkeit an, bei schwerwiegenden Erkrankungen Arzneimittel außerhalb der Zulassung zu Lasten der GKV zu verordnen. Damit hat das oberste deutsche Sozialgericht festgestellt, dass in bestimmten Versorgungsbereichen und bei einzelnen Krankheitsbildern auf einen Off-Label-Use nicht verzichtet werden kann, wenn dem Patienten eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Behandlung nicht vorenthalten werden soll. Der vfa begrüßt, dass diese Rechtsprechung inzwischen auch im SGB V verankert worden ist und spricht sich dafür aus, dass die darin genannten Kriterien stets verantwortungsvoll angewendet werden.

Der vfa setzt sich außerdem dafür ein, dass regulatorische Instrumente wie die EG-Verordnungen zu Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) und zu Kinderarzneimitteln konsequent genutzt werden, um mittel- bis langfristig zu einer Reduzierung des Off-Label-Use zu gelangen.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz zur Reduzierung des Off-Label-Use könnte sein, bei dringend benötigten Antibiotika eine Zulassung auf Basis einer klinischen Studie gegen bestimmte resistente Keime zu erteilen, ohne dass für alle möglichen betroffenen

Organe wie Lunge, Bauchraum oder Harntrakt entsprechende Studien vorliegen. Ein solcher Ansatz ist in der EMA-Leitlinie zur Entwicklung von Wirkstoffen gegen bakterielle Infektionen skizziert und wäre auch in anderen Indikationsbereichen, z.B. bei seltenen Krebserkrankungen mit einer bestimmten Treibermutation denkbar.

Schließlich befürwortet der vfa den Ausbau einer wissenschaftlich fundierten Versorgungsforschung durch Förderung mit öffentlichen Mitteln. Neben von der Industrie veranlassten Studien sollen von Ärzten initiierte klinische Studien hier verlässliche, auf den klinischen Alltag bezogene Daten durch systematische Untersuchungen im Zusammenhang mit Off-Label-Use generieren, die als Grundlage für die Bewertungen der Expertengruppen „Off-Label“ dienen können.

Die Off-Label-Verordnungen von Arzneimitteln sind in einigen Indikationsgebieten und bei bestimmten Patientengruppen integraler Bestandteil der Therapie. Dennoch ist auch der vfa grundsätzlich der Auffassung, dass die Zulassung die Grundvoraussetzung für die Verordnung und Erstattung eines Arzneimittels sein sollte. Im Interesse der Patienten kann es weiterhin notwendig sein, zulassungsüberschreitend zu verordnen - insbesondere im Therapiegebiet der Onkologie und bei Kindern – um diese nach dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens zu behandeln.

#### Referenzen/ Quellen:

Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI (G-BA): <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/>

Bundessozialgericht:  
[http://www.bsg.bund.de/DE/05\\_Entscheidungen/entscheidungen\\_note.html](http://www.bsg.bund.de/DE/05_Entscheidungen/entscheidungen_note.html)

Bundesverfassungsgericht:  
[http://www.bundesverfassungsgericht.de/entscheidungen/rs20051206\\_1bvr034798.html](http://www.bundesverfassungsgericht.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html)

EMA-Leitlinie:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf)

Expertengruppen Off-Label (BfArM):  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene\\_Arzneimittel/Expertengruppen\\_OffLabel/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene_Arzneimittel/Expertengruppen_OffLabel/_node.html)