



Viele bunte Pillen: Doch nicht jedes Medikament ist für jede Indikation zugelassen.

CME-Fortbildung Teil 1: Keine Angst vor Off-Label-Use

Zwischen Therapiefreiheit und Haftung

Ärztinnen und Ärzte schrecken bisweilen vor Off-Label-Verordnungen zurück. Denn rechtlich scheinen sie kompliziert und viele Anträge werden tatsächlich erst einmal abgelehnt. Wir machen mit den wichtigsten Begriffen vertraut und erklären, welche Situationen Ärzte sogar zum Off-Label-Use verpflichten.

Manche Arzneimittel, die Ärztinnen und Ärzte verordnen möchten, sind nicht für die betreffende Indikation zugelassen. Die Angst vor der Haftung, die Frage der Kostenübernahme durch die Krankenversicherung und besondere Aufklärungspflichten lassen manchen Arzt bei Off-Label-Anwendungen zögern. Dabei ist Off-Label-Use ein wichtiger Teil des ärztlichen Alltags, der zum Wohle der Patientinnen und Patienten erfolgt und manchmal sogar erfolgen muss. Denn in einigen Fällen haben Patienten einen Rechtsanspruch auf eine Behandlung off label. Alles andere wäre ein Behandlungsfehler mit weitreichenden gesundheitlichen und haftungsrechtlichen Folgen. Nicht zu ver-

CME-FORTBILDUNG ONLINE



A&W bietet für Sie mit MedLearning kostenfreie Fortbildungen, die wichtige Themen rund um die Praxisführung abdecken. Die Fortbildung „Off-Label-Use“ ist mit zwei CME-Punkten zertifiziert.

Und so funktioniert's:

- In der Maiausgabe folgt Teil 2 dieser Fortbildung.
- Sie können die ganze Fortbildung auch schon jetzt im Internet unter cme.medlearning.de/aw.htm einsehen und dort online absolvieren.

gessen: Für viele Patientinnen und Patienten bedeutet die Off-Label-Verordnung eines Arzneimittels die Hoffnung darauf, ihr Leiden endlich zu lindern.

Die Zurückhaltung mancher Ärzte resultiert oft aus einer lückenhaften Information. Eine Off-Label-Anwendung ist aber nicht gleichbedeutend mit einer Gefährdung des Patienten oder einer halblegalen Anwendung. Es herrscht Therapiefreiheit. Grundsätzlich darf der Arzt jedes Arzneimittel verordnen, das auf dem Markt verfügbar ist, auch für Indikationen, für die es nicht amtlich zugelassen wurde. Für Ärztinnen und Ärzte ist es daher wichtig, eine Vorstellung darüber zu erlangen, welche rechtlichen Vorgaben bei

Off-Label-Use bestehen. Das betrifft den Antrag auf Kostenübernahme, Fristen, den Vergütungsanspruch gegenüber der Krankenkasse und mögliche Regressrisiken. Auch Aufklärungs- und Dokumentationspflichten spielen bei Off-Label-Anwendungen eine wichtige Rolle.

Off label auch in der hausärztlichen Versorgung

Besonders häufig ist Off-Label-Use in einigen Facharztbereichen wie der Onkologie, der Pädiatrie, der Gynäkologie und in der Palliativmedizin anzutreffen. Er ragt damit aber auch in die hausärztliche Versorgung der betroffenen Patientengruppen hinein. In der Onkologie werden Medikamente off label verwendet, weil die Anwendungsgebiete der Krebspräparate oft sehr eng gefasst sind und wenig Spielraum lassen. Eine Zulassungserweiterung erfordert aber wissenschaftliche Studien, die Geld kosten. Experten schätzen daher, dass über die Hälfte der Patienten in der Onkologie heute off label behandelt werden. Auch in der Dermatologie werden viele Arzneimittel ohne entsprechende Zulassung verwendet. Dazu zählen unter anderem Immunsuppressiva und immunmodulierende Medikamente. Das bereitet in der Praxis häufig Probleme, weil Krankenkassen und Medizinischer Dienst nicht selten die medizinische Notwendigkeit und den Therapieerfolg in Abrede stellen.

Auch in der Pädiatrie bestehen Defizite in der Arzneimittelversorgung, weil viele Arzneimittel wegen ethischer Bedenken und großer finanzieller und bürokratischer Hürden kaum für den Einsatz an Kindern geprüft und zugelassen werden. Daher müssen viele Medikamente für Kinder außerhalb der Zulassung angewendet werden. Ein ähnliches Problem besteht in der Gynäkologie, da die wenigsten Präparate offiziell für Schwangere zugelassen sind oder an ihnen getestet wurden.

Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln ist auch nicht aus der Palliativmedizin und Hospizversorgung wegzudenken. Es wird geschätzt, dass hier bis zu einem Drittel aller Medikamente außerhalb ihrer zugelassenen Indikation verschrieben werden. Allerdings besteht hier die Besonderheit, dass die Behandlung nicht kurativ erfolgt, sondern die Linderung belastender Symptome des Patienten im Vordergrund steht. Damit

nimmt der Off-Label-Use in der Palliativmedizin eine gewisse Sonderstellung ein. Auch hier sind Hausärzte eingebunden, ebenso wie in die Behandlung seltener Erkrankungen, für die es wegen der geringen Anzahl an Fällen häufig keine eigene Pharmaforschung und damit kaum zugelassene Medikamente gibt.

Die Anwendung eines Arzneimittels innerhalb seiner Zulassung bezeichnet man als On-Label-Use. Was noch on label ist, das ist manchmal gar nicht so leicht zu beurteilen. Diagnose und Anwendungsgebiet des Arzneimittels müssen übereinstimmen. „On-Label“ müssen allerdings auch die altersentsprechende Verwendung, die Dauer der Anwendung, die Dosierung und die Form der Verabreichung sein.

Unter Off-Label-Use versteht man im Allgemeinen die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung hinsichtlich der Indikation, des Patientenalters, der Dosisempfehlung, der Darreichungsform und der Applikation (zum Beispiel Zermörsern). Zwischen On- und Off-Label-Use liegen dabei teilweise nur Nuancen.

Der Gesetzgeber definiert Off-Label-Use im Fünften Buch des Sozialgesetzbuchs als die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) nicht zugelassen sind (§ 35c Abs. 1 Satz 1 SGB V). In Deutschland sind je nach Zuständigkeit das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das Paul Ehrlich-Institut (PEI) für Sera und Impfstoffe oder die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Marktzulassung von Produkten verantwortlich.

Unlicensed Use and Compassionate Use

Vom Off-Label-Use ist der „Unlicensed Use“ zu unterscheiden, bei dem ein Arzneimittel in Deutschland über keine Zulassung verfügt. Dazu zählen Fälle, in denen das Arzneimittel im Ausland für die beabsichtigte oder andere Indikationen zugelassen ist, nicht aber in Deutschland, oder in Deutschland zugelassen war, die Zulassung aber erloschen ist oder der Hersteller sie zurückgezogen hat. Hier liegt die Hürde für eine Kostenübernahme durch die Kassen noch höher als beim Off-Label-Use. Laut Bundessozialgericht dürfen »



In der Palliativmedizin und Hospizversorgung werden Medikamente häufig zulassungsüberschreitend verordnet.



Viele Arzneimittel sind nicht an Kindern getestet und müssen daher von Kinderärzten off label verordnet werden.



Auch für Schwangere gibt es Medikamente, die zulassungsüberschreitend eingesetzt werden können.

solche Medikamente nur zulasten der Krankenversicherung verordnet werden, wenn es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt, bei der andere Behandlungsmöglichkeiten nicht zur Verfügung stehen und insbesondere kein zulässiger Off-Label-Use in Betracht kommt.

Gibt es für ein Arzneimittel weltweit noch gar keine arzneimittelrechtliche Zulassung, spricht man von „Compassionate Use“. Da diese Medikamente noch in keinem anderen Land verkehrsfähig sind, können sie auch nicht über das AMG importiert werden. Meist handelt es sich um Arzneimittel, für die bereits ein Zulassungsverfahren oder eine klinische Prüfung im Ausland läuft. Sie können in besonderen Härtefällen abgegeben werden, wenn Patienten an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder lebensbedrohlich ist und mit einem bereits zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. In einem „Compassionate-Use-Programm“ werden die nicht zugelassenen Arzneimittel kostenlos abgegeben. Die Frage der Erstattungsfähigkeit stellt sich hier also nicht. Außerhalb dieses Programms kann der Einsatz eines solchen Medikaments in den genannten Härtefällen auch über den sogenannten rechtfertigenden Notstand erfolgen. Der Patient hat dann einen Erstattungsanspruch nach § 2 Abs. 1a SGB V.

Off-Label-Anwendungen von

Medikamenten sind also gesetzlich nicht verboten, sondern können sogar geboten sein. Und zwar dann, wenn für einen Patienten kein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht oder wenn es zwar zugelassene Medikamente gibt, aber ein nicht zugelassenes etwa aufgrund neuer Erkenntnisse wirksamer ist oder einen höheren Nutzen hat.

Oft große Angst vor Haftung und Regress

Ärztinnen und Ärzte befinden sich bei solchen Therapie-Entscheidungen oft in einer misslichen Situation. Behandeln sie off label, könnten sie zum Beispiel für Nebenwirkungen haften. Die Haftung des Herstellers für bisher unbekannte Nebenwirkungen beschränkt sich nämlich auf solche Schäden, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftreten und über ein vertretbares Maß hinausgehen oder infolge einer fehlerhaften Kennzeichnung, Fach- oder Gebrauchsinformation eingetreten sind. Verweigern Ärzte dagegen ein Medikament, das wirksamer gewesen wäre, begehen sie einen Behandlungsfehler.

Die Rechtsprechung zu diesem Thema ist spärlich.

Prägend ist aber der sogenannte Aciclovir-Fall. 1990 musste das Oberlandesgericht Köln den Fall eines einjährigen Kindes verhandeln, das mit einer Herpesencephalitis stationär aufgenommen wurde. Es erhielt zunächst kein Aciclovir, weil die Ärzte

BEWILLIGUNG VON ANTRÄGEN AUF OFF-LABEL-USE

(am Beispiel der Dermatologie)



56,8 %

der Off-Label-Anträge wurden sofort bewilligt.

75 %

betrug die Bewilligungsrate nach bis zu zweimaligem Widerspruch.

25 %

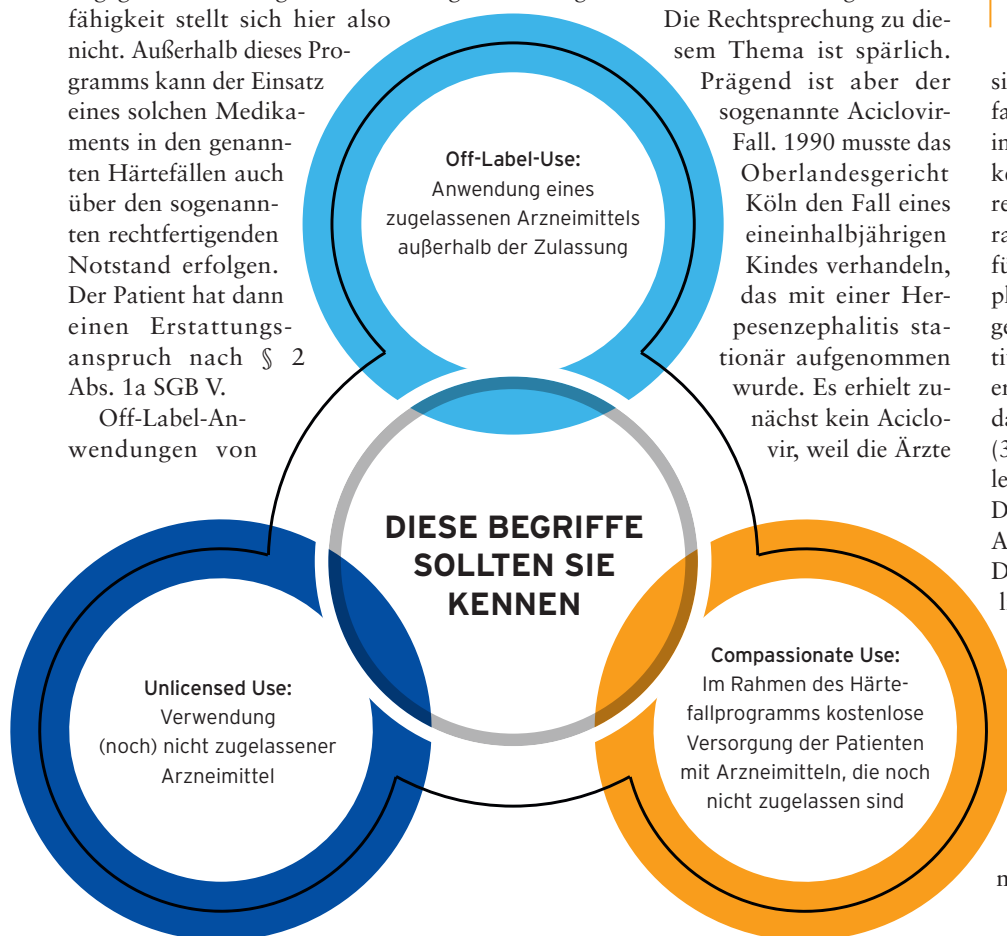
der Anträge wurden auch nach zweimaligem Widerspruch abgelehnt.

49 Tage

dauerte es im Durchschnitt zwischen Antragstellung und Bewilligung.

Quelle: Studie der Universitätsklinik der Charité 2017

sich nicht trauten. Das Medikament befand sich zum damaligen Zeitpunkt noch in der klinischen Prüfung und hatte somit keine Zulassung. Es war in einem anderen Indikationsbereich aber bereits für virale Erkrankungen zugelassen und wurde für den neuen Indikationsbereich Enzephalitis schon geprüft. Klinische Prüfungen und Studien im Ausland hatten positive Ergebnisse gezeigt. Das Kind erhielt erst nach mehreren Tagen Aciclovir und damit nach Ansicht des Gerichts zu spät (30.05.1990, Az. 27 U 169/89). Das Kind leidet seither an einer Hemiparese rechts. Das Gericht wertete den Nichteinsatz von Aciclovir als groben Behandlungsfehler. Das Arzneimittelrecht mit der behördlichen Zulassung schränke die Freiheit des Arztes nicht ein, Alternativen außerhalb der zugelassenen Arzneimittel zu prüfen, so die Begründung des Gerichts. Wenn die vorliegenden Nachweise eine behördliche Zulassung tragen könnten, müssten Ärzte die Alternative zum Gegenstand der Aufklärung machen und das Medikament auch einsetzen.



Ina Reinsch



CME-Fortbildung Teil 2: Keine Angst vor Off-Label-Use

Neue Wege

sicher beschreiten

Off-Label-Verordnungen sind oft mit bürokratischen Hindernissen verbunden.

Doch das Bundessozialgericht stärkt Ärzten und Patienten den Rücken. Wann die Krankenkassen die Kosten übernehmen müssen, welche Fristen gelten und wie Sie Ihre Patienten korrekt aufklären.

Off-Label-Verordnungen lösen bei vielen Ärztinnen und Ärzten die Sorge aus, am Ende von der gesetzlichen Krankenkasse in Regress genommen zu werden. Der bürokratische Aufwand bei einem vorherigen Antrag auf Kostenübernahme lässt Niedergelassene zusätzlich zögern. Auch in der Privaten Krankenversicherung gibt es einige Hürden. Unter welchen Voraussetzungen sind also Off-Label-Verordnungen in der Gesetzlichen und Privaten Krankenversicherung erstattungsfähig?

In der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), die für die Gesetzliche Krankenversicherung gilt, sind die Verordnungsvoraussetzungen für Arzneimittel im Off-Label-Use festgelegt (Abschnitt K, § 30). Danach ist die Verordnung zulässig, wenn die Expertengruppen Off-Label beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit Zustimmung des Pharmaunternehmens eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung des Arzneimittels in den nicht zugelassenen Indikationen abgegeben haben. Der G-BA muss diese Empfehlung zudem in der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI Teil A übernommen haben.

Teil A der Anlage VI widmet sich also Arzneimitteln, die off label verordnungsfähig sind. Teil B listet dagegen indikationsbezogene Medikamente auf, die nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen, nicht medizinisch notwendig oder unwirtschaftlich und somit nicht verordnungsfähig sind. Für Arzneimittel, die weder in Teil A noch in Teil B gelistet sind – und das betrifft die allermeisten Off-Label-Verordnungen –, kommt eine Fußnote zu Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie zum Tragen. Sie besagt sinngemäß, dass für den nicht in dieser Richtlinie geregelten Off-Label-Use die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) gilt.

Das sagt das Bundessozialgericht

Das BSG hat in vielen Jahren Rechtsprechung Grundsätze für den Off-Label-Use entwickelt und verfeinert. Nach diesen bestehe eine Erstattungspflicht der Krankenkassen, wenn:

- es sich um eine schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung handelt. Sie

muss sich durch ihre Schwere oder Seltenheit vom Durchschnitt der Erkrankungen abheben;

- keine andere Therapie verfügbar ist;
- aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann (siehe Kasten auf S. 3).

In der Privaten Krankenversicherung ist für die Frage der Kostenübernahme dagegen der Versicherungsvertrag maßgeblich. Dieser bezieht sich meist auf die Musterbedingungen für die Krankheitskosten- und Krankenhaustagegeldversicherung, welche die medizinische Notwendigkeit voraussetzen. Eine medizinische Notwendigkeit liegt laut Bundesgerichtshof vor, wenn es nach den objektiven medizinischen Befunden und Erkenntnissen im Zeitpunkt der ärztlichen Behandlung vertretbar war, diese als medizinisch notwendig anzusehen. Steht eine wissenschaftlich anerkannte Behandlungsmethode zur Verfügung, die geeignet ist, die Krankheit zu heilen oder zu lindern, ist die medizinische Notwendigkeit im Allgemeinen gegeben. Existiert keine allgemein anerkannte Therapie, kommt es darauf an, ob die Behandlung im Zeitpunkt der Behandlung als „wahrscheinlich

Richtig dokumentieren

Die ausführliche Aufklärung des Patienten und seine Einwilligung müssen gut dokumentiert werden. Sollte es zu einem Prozess kommen, muss der Arzt die ausreichende und umfassende Aufklärung nachweisen. Ärzte sollten daher neben der Aufklärung selbst auch die Grundlage ihrer Therapieentscheidung sowie Komplikationen und Nebenwirkungen sorgfältig dokumentieren.

geeignet“ angesehen werden konnte. Dafür sind „nicht nur ganz geringe Erfolgsaussichten“ erforderlich.

Für den behandelnden Arzt als Nichtjuristen ist es alles andere als einfach, eine rechtssichere Einschätzung über die Erstattungsfähigkeit eines off label verordneten Medikaments abzugeben. In der Gesetzlichen Krankenversicherung besteht für den Arzt als Verordner das Risiko, dass er für die Verordnung im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung in Regress genommen wird. In der Privaten Krankenversicherung bleibt unter Umständen der Patient auf den Kosten der Verordnung sitzen.

Antrag auf Kostenübernahme gut begründen

Wie sollen Ärztinnen und Ärzte, die ein Medikament off label verordnen möchten, also in der Praxis vorgehen? Nach § 2 Abs. 1a Satz 2 SGB V kann der Versicherte oder der Leistungserbringer vor der Behandlung eine Kostenübernahme durch die Gesetzliche Krankenversicherung beantragen. Liegen die Voraussetzungen vor, muss die Kasse eine Kostenübernahmeerklärung erteilen, der Patient hat einen Rechtsanspruch darauf. Die Leistung kann dann abgerechnet werden. Ärzten und Patienten ist wegen des Regressrisikos dringend zu raten, vorab eine solche Kostenübernahme zu beantragen, denn mit einer rückwirkenden Übernahme können sie nicht rechnen.

Einige Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen bieten für den Antrag auf Kostenübernahme Vordrucke an. Diese klopfen in der Regel alle wichtigen Punkte ab, mit denen der Antragsteller seinen Antrag nach den Vorgaben des BSG begründen muss. Der Arzt oder Patient sollte den Antrag sorgfältig ausfüllen und begründen, damit die Versicherung ohne zeitintensive Nachfragen eine Entscheidung treffen kann.

Den Antragstellern ist zu empfehlen, den Antrag in dringenden Fällen mit einer kurzen Frist von beispielsweise sieben Tagen zu versehen und auf die Eilbedürftigkeit hinzuweisen. Denn wenn die Zeit knapp ist, verzögert das Antragsverfahren bei der Krankenkasse eine Therapie. Das kann etwa dann kritisch werden, wenn Patienten mit schweren Erkrankungen aus der Klinik entlassen werden und eine Behandlung umgehend fortgesetzt werden muss. Der Arzt kann darauf verweisen, dass er sich im Falle einer Ablehnung vorbehält, das Arzneimittel auf einem Privat Rezept zu verordnen. Das sollte er wegen des Regressrisikos dann auch tun. Allerdings verlagert sich damit das Kostenrisiko auf den Patienten.

Die Krankenkasse muss den Antrag auf Kostenübernahme nach § 13 Abs. 3a SGB V innerhalb von drei Wochen beantworten. Die Ablehnung bedarf eines „hinreichenden Grundes“. Verzögert sich die Beantwortung, gilt der Antrag als »

ERSTATTUNGSPFLICHT DER GESETZLICHEN KRANKENKASSEN

Das sagt das Bundessozialgericht

Wann besteht aufgrund der **Datenlage** die begründete Aussicht, dass mit einem Präparat ein kurativer oder palliativer Behandlungserfolg erzielt werden kann? Diese Frage hat das Bundessozialgericht präzisiert: Es müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann.

- Davon kann dann ausgegangen werden, wenn die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III veröffentlicht sind. Sie müssen zudem eine klinisch relevante Wirksamkeit beziehungsweise einen klinisch relevanten Nutzen belegen. Das Risiko muss vertretbar sein.
- Alternativ können auch außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sein, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen. Aufgrund dessen muss in einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen bestehen.



Eine korrekte Aufklärung über die Risiken und Nebenwirkungen ist bei Off-Label-Anwendung für den Arzt und den Patienten wichtig.

genehmigt. Schaltet die Krankenkasse den Medizinischen Dienst ein, beträgt die Frist zur Beantwortung der Anfrage dagegen fünf Wochen. Darüber muss sie den Versicherten aber informieren. Tut sie dies nicht innerhalb der Drei-Wochen-Frist, darf sich der Patient die Verordnung auf eigene Kosten beschaffen und hat einen Ersatzanspruch gegenüber seiner Krankenkasse.

Gegen einen ablehnenden Bescheid kann der Patient Rechtsmittel einlegen. Letztlich müssten dann Gerichte über eine Kostenübernahme entscheiden. In dringenden Fällen kann der Patient gegen den Bescheid der Krankenkasse mit einem Antrag auf einstweilige Anordnung vorgehen. Das Gericht kann so innerhalb kurzer Zeit eine Kostenübernahmepflicht auch ohne Prüfung der Rechtslage als gerichtliche Zwischenverfügung anordnen.

In der Privaten Krankenversicherung gestaltet sich die Erstattungspflicht ähnlich zur Gesetzlichen Krankenversicherung. Sie hat jedoch mehr Spielraum und kann die Kosten auch freiwillig übernehmen. Allerdings verlagert sich mit der Ausstellung eines Privatrezepts das Kos-

tenrisiko auf den Patienten. Daher ist eine vorherige Klärung sehr zu empfehlen.

Aufklärung bei Off-Label-Use besonders wichtig

Bei einer Off-Label-Verordnung treffen Ärztinnen und Ärzte gegenüber dem Patienten besondere Aufklärungspflichten. Nur bei einer ausreichenden Aufklärung kann der Patient wirksam in die Behandlung einwilligen. Je risikoreicher die Behandlung ist, desto weiter reicht die Aufklärungspflicht. Bei geplantem Off-Label-Use muss der Patient daher besonders gründlich aufgeklärt werden. Und zwar darüber,

- dass eine behördliche Zulassung des Medikaments fehlt,
- welche bekannten Risiken und Nebenwirkungen bestehen,
- dass mangels Zulassung möglicherweise unbekannte Nebenwirkungen eintreten können,
- dass die Krankenkasse eine Kostenübernahme möglicherweise verweigert,
- dass ein arzneimittelrechtlicher Haftungsanspruch des Patienten gegen den Hersteller außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nicht besteht.

Eine gute Aufklärung des Patienten ist nicht nur rechtlich von Bedeutung, sondern auch für seine Adhärenz. Denn abweichende Informationen in der Packungsbeilage können den Patienten verunsichern. Der gut aufgeklärte Patient, der die Nutzen-Risiko-Abwägung kennt, wird sich davon jedoch in der Regel nicht verunsichern lassen.

Ina Reinsch

CME-FORTBILDUNG ONLINE



A&W bietet für Sie mit MedLearning kostenfreie Fortbildungen, die wichtige Themen rund um die Praxisführung abdecken. Die Fortbildung „Off-Label-Use“ ist mit zwei CME-Punkten zertifiziert.

Und so funktioniert's:

- Teil 1 der Fortbildung finden Sie in der Aprilausgabe.
- Sie können die ganze Fortbildung im Internet unter **cme.medlearning.de/aw.htm** einsehen und dort online absolvieren.