

Bert Heinrichs, Christina Pinsdorf, Thea Staab

Ethische Aspekte des Off-Label-Use

Zusammenfassung: Unter Off-Label-Use versteht man den zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete. Er ist in der medizinischen Praxis weit verbreitet und fächerübergreifend zu beobachten. Der Beitrag gibt eine Einschätzung der Off-Label-Anwendung aus ethischer Sicht. Dazu wird die Off-Label-Anwendung zunächst von anderen, sachlich verwandten Anwendungsweisen abgegrenzt. Danach wird über die aktuelle Verbreitung des Off-Label-Use informiert. Sodann wird gezeigt, dass sich bekannte Problemlagen aus der Medizinethik bei der Off-Label-Anwendung in spezifischer Weise verschärfen. Schließlich wird diskutiert, wie eine ethisch akzeptable Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln ausgestaltet werden könnte und auf welchen Ebenen sie ansetzen müsste.

Schlüsselwörter: Off-Label-Use, Arzneimittelzulassung, informierte Einwilligung, Arzneimittelsicherheit, Ressourcenallokation

1 Einleitung

Die medizinische Forschung liefert ständig neue Erkenntnisse und verändert so das Wissen über Krankheiten und medikamentöse Therapieoptionen. Auch nach seiner Zulassung vergrößert sich durch den Einsatz eines Arzneimittels die Erfahrung bezüglich seiner Sicherheit und Wirksamkeit kontinuierlich. Es ist daher nicht ungewöhnlich, dass der Einsatz eines Medikaments im Laufe der Zeit für neue Indikationen oder Patientengruppen in Betracht kommt. Wie im Folgenden noch an Beispielen erläutert werden wird, kommt es gelegentlich sogar vor, dass ein Medikament auf einem Behandlungsfeld bereits zum medizinischen Standard avanciert ist, für das (noch) keine Zulassung der zuständigen Zulassungsbehörde vorliegt. Das regulatorische Regime hinkt den schnell fortschreitenden Entwicklungen des Arzneimittelgebrauchs in solchen Fällen hinterher. Besonders häufig ergibt sich die Konstellation eines sogenannten Off-Label-Use in der Onkologie und in der Pädiatrie. Trotz des Defizits an zugelas-

senen Medikamenten soll auf diese Weise eine Behandlung gemäß dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand ermöglicht werden.¹

Während viele Aspekte von Therapie und Forschung in der Medizin- und Forschungsethik intensiv diskutiert werden, liegen zum Thema Off-Label-Anwendungen bislang nur wenige einschlägige Beiträge vor. Im Jahr 2008 erregte die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) kurzfristig einige Aufmerksamkeit mit der Veröffentlichung von Handlungsempfehlungen zur Beschränkung der Bewerbung neuer Verwendungsweisen zugelassener Arzneimittel und Medizinprodukte jenseits ihrer Indikation.²

1 Da der Zulassungsbereich von Generika häufig begrenzter ist als der von Originalpräparaten, kommen auch Generika häufiger im Rahmen des Off-Label-Use zum Einsatz.

2 Der wesentliche Bestandteil der Empfehlung, die 2009 Gültigkeit erlangte (<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125126.htm>), betrifft den Umgang der pharmazeutischen Industrie mit der Bewerbung zulassungsüberschreitender Anwendungen von Medikamenten. Sie listet die Bedingungen, zu welchen Vertreter Nachdrucke von Zeitschriftenartikeln, die Off-Label-Anwendungen von Medikamenten beschreiben, verbreiten dürfen. Auf den ersten Blick mag dieser Sachverhalt eher unwichtig erscheinen. Tatsächlich handelt es sich aber um einen Problemkomplex von enormer klinischer sowie finanzieller Bedeutung. Off-Label-Anwendungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten machen in den USA einen nicht unerheblichen Verordnungs- bzw. Marktanteil aus. Die Diskussion über Beschränkungen der Off-Label-Bewerbung betrifft darüber hinaus den Kern pharmazeutischer Marketingpraxis in den USA und die grundlegende Funktion der amerikanischen Zulassungsbehörde (vgl. Dresser 2007; Field 2008). In den USA bewegt sich die Off-Label Verordnung in einer regulatorischen Grauzone. Auch wenn Werbematerialien für Off-Label-Anwendungen verboten sind, dürfen Ärzte jegliches zugelassene Medikament zu jedem denkbaren, also auch jedem nicht zugelassenen Zweck verschreiben. Diese Situation schafft große Anreize für Hersteller, nicht zugelassene Indikationen bei Medizinern anzupreisen. Vor diesem Hintergrund wird verständlich, warum die Veröffentlichung des Richtlinienentwurfs im Jahr 2008 in Fachkreisen intensiv diskutiert worden ist. Als Reaktion auf Fragen seitens der Stakeholder bezüglich der Anwendung der FDA Guidance 2009 auf wissenschaftliche und medizinische Nachschlagewerke sowie Clinical Practice Guidelines (CPGs), die Informationen zum nicht zugelassenen Gebrauch enthalten oder enthalten können, hat die FDA im Jahr 2014 einen überarbeiteten Entwurf zu guten Nachdruckpraktiken (Good Reprint Practices) in Umlauf gebracht, um der Öffentlichkeit zu ermöglichen, den vorgeschlagenen Ansatz kritisch zu prüfen und zu kommentieren: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm387652.pdf>. In Deutschland hat diese Diskussion insgesamt wenig Beachtung gefunden. Bisher ist die Bewerbung von Off-Label-Medikationen in Deutschland verboten. Das Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens (Heilmittelwerbegesetz - HWG) legt in § 3a fest: „Unzulässig ist eine Werbung für Arzneimittel, die der Pflicht zur Zulassung unterliegen und die nicht nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften zugelassen sind oder als zugelassen gelten. Satz 1 findet auch Anwendung, wenn sich die Werbung auf Anwendungsgebiete oder Darreichungsformen bezieht, die nicht von der Zulassung erfasst sind.“

Davon abgesehen gibt es kaum ethische Analysen der Off-Label-Anwendung. Mit diesem Beitrag wollen wir eine Einschätzung der Off-Label-Anwendung aus ethischer Sicht geben und auf spezifische Herausforderungen hinweisen, die sich mit der Praxis des Off-Label-Use verbinden. Zunächst grenzen wir die Off-Label-Anwendung von anderen, sachlich verwandten Anwendungsweisen ab (2). Danach informieren wir über die aktuelle Verbreitung (3). Anschließend legen wir eine ethische Analyse der Off-Label-Anwendung vor, die zeigt, dass sich bekannte Problemlagen aus der Medizinethik bei der Off-Label-Anwendung in spezifischer Weise verschärfen (4). Schließlich diskutieren wir, wie eine ethisch akzeptable Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln ausgestaltet werden könnte und auf welchen Ebenen sie ansetzen muss (5).

2 Begriffliche Abgrenzung

Im Rahmen von Heilbehandlungen ohne behördliche Zulassung werden drei Arten der Anwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten unterschieden: der Off-Label-Use, der Compassionate-Use und der Unlicensed-Use.

2.1 Off-Label-Use

Seit 1976 erfordert das Inverkehrbringen von Arzneimitteln auf den deutschen Markt arzneimittelrechtlich die Zulassung durch eine zuständige Behörde.³ Zu den zuständigen Behörden zählen sowohl das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als auch die European Medicines Agency (EMA). Im Rahmen eines Zulassungsverfahrens werden auf der Basis der Daten, die das antragstellende pharmazeutische Unternehmen vorlegt, u.a. Anwendungsgebiet, Dosierung, Behandlungsdauer und Verabreichungsform ermittelt. Weil die Zulassung aufwendig und kostspielig ist, beantragen pharmazeutische Unternehmen sie primär für Arzneimittel zur Behandlung *häufig* vorkommender Erkrankungen; schließlich ist nur bei einem

³ § 21 AMG zur Zulassungspflicht: „Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen [...] erteilt hat.“

hinreichend großen Marktpotenzial zu erwarten, dass die Investitionen durch den Verkauf amortisiert werden.

Vor diesem Hintergrund ist der Einsatz des sogenannten Off-Label-Use zu verorten, den der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als „zulassungsüberschreitende[n] Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen)“⁴ definiert und der weder durch das Arzneimittelgesetz (AMG) noch durch das ärztliche Berufsrecht verboten ist.⁵ Durch das Zulassungserfordernis schafft das AMG lediglich die gesetzliche Grundlage für die Sicherstellung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels. In den USA verweist die FDA bei der Bestimmung des Off-Label-Use nicht explizit auf die unterschiedlichen Indikationen und Patientengruppen, sondern auf die Verschiedenheit der Krankheiten, Darreichungsformen und Dosierungen.⁶

2.2 Compassionate-Use

Im Gegensatz zum Off-Label-Use – der zulassungsüberschreitenden Anwendung eines zugelassenen Medikaments – bezeichnet der sogenannte Compassionate-Use den Einsatz eines noch in der Erprobungsphase bzw. im Zulassungsverfahren befindlichen, d.h. eines noch nicht zugelassenen Medikaments im Interesse des Patienten. Die Definition der EMA lautet: „Compassionate use is a way of making available to patients with an unmet medical need a promising medicine which has not yet been authorized (licensed) for their condition.“⁷

⁴ <http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use/> [05.10.2015].

⁵ In einem Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) findet sich folgende Formulierung: „Durch Vorschriften des AMG wird dem Arzt in den angesprochenen Fällen eine zulassungsüberschreitende Verordnung nicht verboten. [...] Verstöße gegen das Verbot des Inverkehrbringens sind strafbar (§ 96 Nr. 5 AMG). Die fehlende Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels beinhaltet aber nicht zugleich ein Anwendungsverbot, da die unmittelbare Anwendung am Patienten keine Abgabe im Sinne des AMG darstellt [...]. Der einzelne Arzt ist somit weder arzneimittelrechtlich noch berufsrechtlich gehindert, bei seinen Patienten auf eigene Verantwortung ein auf dem Markt verfügbares Arzneimittel für eine Therapie einzusetzen, für die es nicht zugelassen ist.“ (BSG Ur. v. 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R).

⁶ Vgl. <http://www.fda.gov/ForPatients/Other/OffLabel/default.htm> [22.03.2016].

⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069898.pdf [06.10.2015]. Vgl. hierzu auch Art. 83 Abs. 2 Verordnung (EG) Nr. 726/2004:

Compassionate-Use-Programme kommen ausschließlich für solche Arzneimittel in Betracht, bei denen davon auszugehen ist, dass sie Patienten mit einer lebensbedrohlichen, dauerhaften oder ernsthafte Behinderungen verursachenden Erkrankung helfen können. Sie sollen schwer kranken Patienten zugutekommen, die mittels zugelassener Medikamente gegenwärtig nicht hinreichend behandelt werden können oder für deren Erkrankung bislang kein zugelassenes Medikament existiert. So kann die Inanspruchnahme des Compassionate-Use etwa eine Option für Patienten darstellen, die nicht an einer laufenden klinischen Studie teilnehmen können, dennoch die Therapie mit einem potentiell lebensrettenden Medikament zu erhalten. Allerdings sind zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung eines Arzneimittels die Kenntnisse über seine Sicherheit begrenzt. Auch wenn Toxizitätstests absolviert und analysiert und bereits erste Studien zur Verträglichkeit des Arzneimittels durchgeführt worden sind, bestehen weiterhin Ungewissheiten bezüglich der bestmöglichen Verabreichung der Arznei, ihrer exakten Nutzungsdosis sowie -häufigkeit und ihrer möglichen Nebenwirkungen. Mit dem 14. Änderungsgesetz zum AMG hat der Compassionate-Use als rechtlich zulässige Maßnahme im Jahr 2009 auch Eingang in das deutsche Arzneimittelrecht gefunden.⁸ Vor dieser Änderung des AMG war die Behandlung von Patienten mit nicht zugelassenen Arzneimitteln allein auf der Basis des rechtfertigenden Notstands (§ 34 StGB) und mit deutlich geringerer Rechtssicherheit möglich.⁹

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
[06.10.2015].

8 Abs. 2 AMG: „Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die [...] unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können; dies gilt auch für die nicht den Kategorien des Artikels 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugehörigen Arzneimittel; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt.“

9 Die Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) nach § 80 AMG stellt die Umsetzung der Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004 dar (vgl. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf) und ist im Jahr 2010 in Kraft getreten (vgl. Bundesgesetzblatt 2010 I Nr. 37, 935). Die im Gesetz genannte Bedingung einer kostenlosen Abgabe soll verhindern, dass Arzneimittelhersteller davon profitieren, Arzneimittel ohne Zulassung abzugeben.

Hinsichtlich der Vor- und Nachteile unterscheiden sich Off-Label-Use und Compassionate-Use deutlich voneinander.¹⁰ Der Vorteil des Off-Label-Use besteht darin, dass Medikamente zum Einsatz kommen, die für andere Indikationen oder Patientengruppen bereits zugelassen sind und für diese Anwendungsbereiche bereits umfassende klinische Prüfungen durchlaufen haben. Der Nachteil ist, dass zumeist keine wissenschaftlich ausreichenden Daten für die relevante Indikation oder Patientengruppe vorliegen. Der Vorteil des Compassionate-Use besteht darin, dass Medikamente zum Einsatz kommen, die für die relevante Indikation oder Patientengruppe bereits mindestens bis zur Phase-III der klinischen Prüfung vorangeschritten sind. Der Nachteil ist, dass für die Medikamente noch keine abschließende klinische Prüfung vorliegt.

2.3 Unlicensed-Use

Mit dem Begriff Unlicensed-Use wird auf medikamentöse Behandlungen verwiesen, die im betreffenden Land arzneimittelrechtlich nicht zugelassen sind. Hierzu zählen etwa Importarzneimittel, Rezepturen (wie umgearbeitete Fertigarzneimittel oder spezifisch entwickelte Arzneiformen) oder Prüfpräparate außerhalb klinischer Studien. Zum Unlicensed-Use zählt darüber hinaus „die Verordnung von Arzneimitteln bei schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Erkrankungen ohne therapeutische Alternative im Rahmen eines ‚Expanded Access Program‘ (EAP). Das EAP erfolgt zwischen Einreichung und Zulassung und gilt als Sonderfall einer klinischen Prüfung“¹¹.

Von den drei zuvor beschriebenen Anwendungsweisen zu unterscheiden ist schließlich der Missbrauch eines Arzneimittels. Darunter versteht man den Einsatz ohne medizinische Indikation – etwa als Doping- oder Suchtmittel – oder den Fehlgebrauch im Sinne einer fehlerhaften Anwendung bei vorliegender Indikation, etwa falsche Dosierung oder kombinierte Anwendung zweier negativ wechselwirkender Medikamente.¹²

¹⁰ Allerdings wurde dies in dem bereits zitierten Urteil des BSG von 2002 nicht so differenziert: „Bestrebungen [...] gegebenenfalls für eine Übergangszeit Regularien für einen kontrollierten Off-Label-Gebrauch (engl: compassionate use) zu schaffen, gibt es bisher allenfalls in Ansätzen.“ (BSG Urt. v. 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R).

¹¹ Janzen, Ludwig 2012, 109.

¹² Auch in der Enhancement-Debatte wird der Begriff „Off-Label-Use“ gelegentlich verwendet. Wird bspw. ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Modafinil nicht entsprechend dem genehmigten Anwendungsgebiet zur Behandlung von Narkolepsie verwendet, sondern zur Steigerung der

3 Verbreitung des Off-Label-Use

Der Off-Label-Use ist in der medizinischen Praxis weit verbreitet und fächerübergreifend zu beobachten. Allerdings liegen für Deutschland keine systematischen Übersichtsstudien vor. Für die USA haben Radley et al. im Jahre 2001 einen Anteil von 21% off-label verschriebener Medikamente an der Gesamtheit aller verschriebenen Arzneimittel feststellen können. Für manche Medikamentengruppen betrug der Off-Label-Use über 50%, darunter vor allem Psychopharmaka und Antiepileptika. In dieser Studie wird außerdem eine wichtige Unterscheidung vorgenommen: So stellen Radley et al. fest, dass 70% der Entscheidungen für eine Therapie außerhalb des zugelassenen Bereichs nicht von einem ausreichenden Evidenzgrad gestützt werden.¹³ Im Umkehrschluss heißt das aber, dass 30% der Entscheidungen ein Medikament off-label zu nutzen im Sinne einer evidenzbasierten Medizin getroffen werden. Für Europa haben Conroy et al. besagtes Problem am Beispiel von Kortikosteroiden in der Therapie von Asthma bei Kindern unter zwei Jahren angesprochen.¹⁴

Es lassen sich medizinische Teilbereiche identifizieren, in denen der Off-Label-Use überdurchschnittlich häufig vorkommt. Zu diesen insgesamt besser untersuchten Teilbereichen gehören die Onkologie, die Pädiatrie und die Psychiatrie.

Für die Onkologie in Deutschland schätzen Abernethy et al., dass bei etwa der Hälfte der therapierten Tumorpatienten der Off-Label-Use die Regel ist.¹⁵ Oft wird ein Chemotherapeutikum für eine bestimmte Tumorentität erforscht, dann jedoch mangels therapeutischer Alternativen auch auf andere, verwandte Tumorarten angewendet.¹⁶ In einem solchen Fall kommt die Verwendung des Off-Label-Medikaments dem Patienten zugute, da hierbei Prozesse beschleunigt werden, die im üblichen Verfahren einen hohen zeitlichen Aufwand erfordern

Leistungsfähigkeit in Prüfungssituationen, dann wird dies manchmal als Off-Label-Use bezeichnet. Anders als die Charakterisierung als „Missbrauch“, ist diese Beschreibung neutral und lässt offen, wie eine solche Verwendungsweise zu bewerten ist. Allerdings wird der Begriff „Arzneimittelmisbrauch“ häufig auch in einem neutralen Sinne verwendet und dient lediglich dazu, eine Anwendung von Arzneimitteln zu bezeichnen, die ohne medizinische Indikation erfolgt.

13 Vgl. Radley et al. 2006.

14 Die potentielle Gefahr der Wachstumsretardierung durch Kortison und andere Vertreter dieser Medikamentengruppe ist für diese Altersgruppe nicht durch Studien geprüft worden (vgl. Conroy et al. 2000, 81).

15 Vgl. Abernethy et al. 2009.

16 Vgl. Weißbach, Riese 2006.

würden. Dieser zeitliche Aufwand würde seinerseits verhindern, dass Patienten nach dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens behandelt werden können.¹⁷

In der Pädiatrie hingegen stellt sich die Situation zum Teil dramatisch dar.¹⁸ Die vergleichsweise kleine Gruppe pädiatrischer Patienten führt dazu, dass ein gesonderter Zulassungsprozess oftmals wenig rentabel ist.¹⁹ Es müssen bei Kindern nicht nur die Indikation und Wirkung eigens geprüft werden, sondern auch in gesonderten Studien die Anpassung der Dosis an Alter bzw. Gewicht erfolgen, da in den ersten Lebensjahren wesentliche körperliche Veränderungen stattfinden. Das Gesamtkörperwasser sinkt von bis zu 75% bei Säuglingen auf ca. 60% bei Männern und 50% bei Frauen, das zirkulierende Blutvolumen hingegen liegt bei Neugeborenen im Verhältnis zum Körpergewicht höher als bei Kindern und Erwachsenen. Die Organe sind beim Kind in ihrer Funktion noch nicht vollständig ausgereift, was erhebliche Auswirkungen auf die Pharmakokinetik hat.²⁰ Auch die Erkenntnisse zur Pharmakodynamik eines Medikaments sind nicht einfach vom Erwachsenen auf das Kind übertragbar, da die Wirkung beispielsweise von der Anzahl der vorhandenen Rezeptoren abhängt. Diese komplexen Prozesse stehen einem simplen „Runterrechnen“ der Erwachsenendosis auf eine Dosis für Kinder entgegen.²¹ Darüber hinaus muss oft eine für Kinder verträgliche Darreichungsform gefunden werden.

Das Problem fehlender Studien und dadurch fehlender Zulassungen für Kinder spitzt sich zu, wenn man die Gruppe der Früh- und Neugeborenen betrachtet. Dies belegt eine Studie, die den Off-Label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter in Deutschland beleuchtet.²² Demnach war für Neugeborene ein Drittel der verschriebenen Wirkstoffe nicht zugelassen, bei fast der Hälfte war der Zulassungsstatus nicht feststellbar und nur ein Fünftel war zugelassen. Der Anteil der zugelassenen Medikamente steigt im Verhältnis zum Alter. Bei Säuglingen beträgt er nur ca. 40%, bei Schulkindern bereits bis zu 70%. Die EMA verweist auf empirische Studien, die zeigen, dass Off-Label-

17 Vgl. Zylka-Menhorn 2001.

18 Vgl. Wittich et al. 2012.

19 Darüber hinaus wirft die Forschung an Minderjährigen spezielle ethische Probleme auf, die den Zulassungsprozess erschweren (vgl. Heinrichs 2010). Ähnliche Probleme bestehen in der Psychiatrie (vgl. Helmchen 2013).

20 Vgl. hierzu Adams et al. 2005.

21 Vgl. hierzu auch Collier 1999; Lenk et al. 2009.

22 Vgl. Mühlbauer et al. 2009.

Anwendungen in der Pädiatrie ein signifikant erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweisen.²³

Um die Situation zu verbessern, hat die EU Anreize für Pharmafirmen geschaffen, klinische Studien mit Kindern durchzuführen. Dazu zählen u.a. der Erhalt einer Patentverlängerung²⁴ und die Tatsache, dass eine bedarfsgerechte Prüfung bei Kindern an eine Neuzulassung geknüpft wird. Bereits zu Beginn des Zulassungsprozesses muss ein Pharmaunternehmen demnach einen PIP (Paediatric Investigation Plan) vorlegen.²⁵ Basierend auf einer Änderung des AMG von 2004 hat das BfArM außerdem eine zusätzliche Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche eingesetzt.

Zum ärztlichen Umgang mit Off-Label-Medikamenten liegen ebenfalls einige Studien vor. Aus den in diesen Studien erfassten Zahlen lassen sich Rückschlüsse über die den Therapieentscheidungen zugrundeliegenden Evidenzklassen gewinnen.²⁶ In einer 2011 durchgeführten Befragung von Ärzten an 43 akademischen Krankenhäusern in Deutschland antworteten 66%, dass sie die wichtigsten Informationen über Off-Label-Use von Kollegen bekommen, 58% aus persönlicher Erfahrung. Dies entspricht der niedrigsten Evidenzklasse IV, wird jedoch von nur 34% der befragten Ärzte als gefährlich angesehen.²⁷ Doch nicht jede Form des Off-Label-Use ist der niedrigsten Evidenzklasse zuzuordnen. Es gibt Beispiele von Medikamenten, die nach Jahren des Off-Label-Use zum medizinischen Standard avanciert sind und sich teilweise in den Leitlinien

23 Vgl. EMA 2004. Vgl. hierzu auch Lenk et al. 2009.

24 Vgl. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates, Art. 36, Abs. 1 zu Bonussen und Anreizen: „Beinhaltet ein Genehmigungsantrag nach Artikel 7 oder 8 die Ergebnisse sämtlicher Studien, die entsprechend einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden, so wird dem Inhaber des Patents oder des ergänzenden Schutzzertifikats eine sechsmonatige Verlängerung des Zeitraums nach Artikel 13 Absätze 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 gewährt.“ Außerdem Art. 39: „Über die Bonusse und Anreize nach den Artikeln 36, 37 und 38 hinaus kommen für Arzneimittel für die pädiatrische Verwendung Anreize in Frage, die die Gemeinschaft oder die Mitgliedstaaten zur Unterstützung von Erforschung, Entwicklung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln für die pädiatrische Verwendung bereitstellen.“

25 Zur Darstellung der Voraussetzungen für einen Paediatric Investigation Plan siehe: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b [14.04.2016].

26 Anhand von Evidenzklassen lassen sich klinische Informationen nach ihrer wissenschaftlichen Basis und Aussagekraft einteilen. Dabei steht Klasse IV für die niedrigste Evidenz (Expertenmeinung) und Klasse I für die höchste Evidenz (Meta-Analysen mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien).

27 Vgl. Ditsch et al. 2011.

medizinischer Fachgesellschaften wiederfinden. So wird z.B. das Antiepileptikum Valproinsäure als Prophylaxe bei Migräne empfohlen, obwohl dies nicht in dessen Indikationsspektrum liegt.²⁸ Ein anderes Beispiel aus der klinischen Praxis ist Misoprostol, ein Medikament, das in Deutschland zur Behandlung von Magengeschwüren zugelassen ist, zusätzlich aber off-label für die Weheninduktion weite Verwendung findet²⁹ und aufgrund einiger randomisierter kontrollierter Studien einen hohen Evidenzgrad für diesen Einsatzbereich aufweist.³⁰ Nach den Angaben der in einer Studie befragten Ärzte waren mit 40% die häufigsten Begründungen für den Einsatz des Mittels seine Effektivität, 35% gaben als Grund die gute Annahme durch Patienten an, ebenfalls 35% verwiesen darauf, dass es sich im klinischen Alltag gut bewährt habe, und für 32% war die Kosteneffektivität der Beweggrund. Als häufigster Grund gegen den Einsatz von Misoprostol wurde der Umstand genannt, dass es off-label genutzt werden muss, und die daraus resultierende unklare rechtliche Situation. 83% der Ärzte glauben, die Kosten würden ohne Ausnahme von den Krankenkassen übernommen, was allerdings nicht zutrifft und auf ein ernstzunehmendes Problem beim Off-Label-Use hinweist.

Zu den Schwierigkeiten einer umfassenden Aufklärung im Falle des Off-Label-Use veröffentlichten Lenk et al. eine Studie aus dem Bereich der Pädiatrie. Alle in der Studie befragten Eltern halten es für wichtig, über den Zulassungsstatus eines Medikaments informiert zu werden. Doch nur 31% sind tatsächlich darüber aufgeklärt worden. Das ist besonders erstaunlich, da die Hälfte der befragten Eltern zu einer Gruppe mit chronisch kranken Kindern gehört, die regelmäßige Aufenthalte im Krankenhaus und Kontakt zu Ärzten haben. Innerhalb dieser Studie antworteten 15% der Eltern, dass sie der Verschreibung eines off-label Medikaments bei ihrem Kind nicht zustimmen würden, selbst wenn es dazu keine Alternative gäbe.³¹

Eine partielle Erklärung für diesen Mangel an Aufklärung liefern Chalumeau et al. mit einer Studie unter niedergelassenen Pariser Kinderärzten. Bei 92% der von ihnen off-label verschriebenen Medikamente war den Ärzten deren Status nicht klar. Die Ärzte wussten demnach nur bei 8% der von ihnen ver-

28 Vgl. Evers et al. 2008.

29 Vgl. Voigt et al. 2014. Gemäß dieser Studie gaben 66% der befragten Ärzte an, Misoprostol off-label zu verwenden.

30 Vgl. Alfirevic, Weeks 2006.

31 Vgl. Lenk et al. 2009.

schriebenen Medikamente, dass sie diese off-label verschreiben.³² Auch dies verdeutlicht, dass der Off-Label-Use nicht unerhebliche Probleme aufwirft.

4 Ethische Aspekte

Mit ihrem *four principles approach* haben Tom Beauchamp und James Childress einen effektiven Ansatz zur Identifikation und Analyse ethischer Probleme im Bereich der Biomedizin entwickelt. Legt man diesen Ansatz zugrunde, dann wird deutlich, dass sich beim Off-Label-Use bekannte Probleme der medizinischen Praxis in markanter Weise verschärfen. Bestehende ethische Regeln müssen daraufhin untersucht werden, ob sie angesichts dieser Verschärfung noch zu überzeugen vermögen oder ob für den Off-Label-Use bestehende Regeln modifiziert oder womöglich sogar eigenständige Regeln formuliert werden sollten.

Beauchamp und Childress benennen bekanntermaßen *respect for autonomy, nonmaleficence, beneficence* und *justice* als die vier ethischen Kernprinzipien, die für den Bereich der Biomedizin einschlägig sind.³³ Im Hinblick auf die medizinische Praxis begründen diese vier Prinzipien unter anderem die Maßgaben des *informed consent*,³⁴ der Risiko-Nutzen-Abwägung von Behandlungen³⁵ sowie der gerechten Allokation von Ressourcen.³⁶ Die Befolgung dieser Maßgaben kann sogar bei der Anwendung etablierter therapeutischer Mittel im Einzelfall durchaus mit Problemen verbunden sein. Dessen ungeachtet handelt es sich insgesamt um ein robustes normatives Gefüge.

Das Einholen der informierten Einwilligung von Patienten vor einer Behandlung gehört seit langem zum medizinischen Alltag.³⁷ Seit dem Inkrafttreten des Patientenrechtegesetzes im Jahre 2013 ist die Einwilligung sogar explizit im Bürgerlichen Gesetzbuch (§ 630d BGB) verankert. Ohne das Vorliegen einer Einwilligung sind therapeutische Eingriffe in der Regel ethisch inakzeptabel und rechtswidrig. Schon bei Standardbehandlungen kann sich die geforderte Aufklärung allerdings als schwierig erweisen.³⁸ Bei der Risiko-Nutzen-

³² Vgl. Chalumeau et al. 2000.

³³ Vgl. Beauchamp, Childress 2013, 13 f.

³⁴ Vgl. *ibid.*, 114 ff.

³⁵ Vgl. *ibid.*, 154 ff., 225 ff.

³⁶ Vgl. *ibid.*, 270 ff.

³⁷ Vgl. Heinrichs 2015, 58.

³⁸ Vgl. Heinrichs 2015, 62 f.

Abwägung von Behandlungen helfen Leitlinien, die von den jeweiligen wissenschaftlichen Fachgesellschaften erarbeitet werden. In Deutschland bündelt die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Erarbeitung von Leitlinien und macht diese auch über das Internet verfügbar.³⁹ Leitlinien sind für den behandelnden Arzt rechtlich nicht bindend. Sie stellen lediglich „systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen“⁴⁰ dar. Die Frage der gerechten Verteilung von Mitteln im Gesundheitssystem ist sehr komplex und hat in den vergangenen Jahren immer wieder Anlass zu grundsätzlichen Debatten gegeben. Mit Blick auf die Anwendung von Therapien kommt der vom G-BA beschlossenen Arzneimittel-Richtlinie besondere Bedeutung zu. Sie regelt verbindlich „die Verordnung von Arzneimitteln durch die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte und in ärztlichen Einrichtungen nach § 95 SGB V mit dem Ziel einer bedarfsgerechten und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten.“⁴¹ Das Zusammenspiel von informierter Einwilligung, an Leitlinien orientierter Abwägung von Risiken und Nutzen und Befolgung des Wirtschaftlichkeitsgebots anhand der Richtlinien des G-BA sichert einen ethisch und rechtlich begründeten Umgang mit Therapeutika.

Aus ethischer Perspektive ist der Off-Label-Use dadurch gekennzeichnet, dass alle drei zuvor genannten Maßgaben auf besondere Schwierigkeiten stoßen. Der Aufklärungsprozess ist im Vergleich zu dem bei der regulären Anwendung eines Arzneimittels nochmals komplizierter. Kann der behandelnde Arzt im Normalfall auf standardisierte Informationen in Form von Beipackzetteln zurückgreifen bzw. auf diese verweisen, ist dies im Fall von Off-Label-Use nur bedingt möglich. Zwar liegen – anders als im Fall des Compassionate-Use – Informationen grundsätzlich vor. Ob sie für die in Frage stehende Indikation ohne Einschränkungen gültig sind, ist aber unklar. Hinzu kommen Probleme, welche die Kostenübernahme und etwaige Haftungsrisiken betreffen. Auch über sie muss im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs informiert werden, was die Situation noch einmal komplexer gestaltet. Wenn die Aufklärung von Patienten bereits im Normalfall Probleme bereitet, bedarf es beim Off-Label-Use besonderer Anstrengungen, um sie erfolgreich zu gestalten. Gleichzeitig muss man damit rechnen, dass unter den Bedingungen des Off-Label-Use eine Einwilligung

³⁹ Das Leitlinien-Portal der AWMF ist online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien.html> [12.04.2016].

⁴⁰ AWMF, *Leitlinien*, <http://www.awmf.org/leitlinien.html> [12.04.2016].

⁴¹ Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL), § 1.

nicht wirklich informiert ist und damit zumindest aus ethischer Perspektive ungültig bleibt.

Auch bei der Risikoabwägung kommt es zu außergewöhnlichen Herausforderungen. Es liegt in der Natur der Sache, dass eine methodisch abgesicherte Risiko-Nutzen-Abwägung beim Off-Label-Use kaum möglich ist, weil umfassende Studienergebnisse zur fraglichen Indikation gerade nicht vorliegen. Der Arzt kann die von ihm geforderte Abwägung also nicht oder zumindest nicht in der gleichen Weise durchführen wie sonst. Damit unmittelbar verbunden verschärft sich auch die Frage nach der Wirtschaftlichkeit des Einsatzes und mithin die nach der gerechten Allokation von Ressourcen. Insofern hinsichtlich des Nutzens keine methodisch abgesicherten Ergebnisse vorliegen, ist die Frage nach der Wirtschaftlichkeit des Einsatzes vom behandelnden Arzt nur schwer oder womöglich gar nicht zu beantworten.

Für den Off-Label-Use stellt sich damit aus ethischer Perspektive zunächst ein ungünstiges Bild dar. Die anerkannten Maßgaben für die medizinische Praxis greifen im Fall des Off-Label-Use nicht oder zumindest nur eingeschränkt. Die Aufklärung im Rahmen der informierten Einwilligung gestaltet sich problematischer; die Orientierungshilfen bei der Risiko-Nutzen-Abwägung sind nur eingeschränkt anwendbar; die Vorgaben, die den wirtschaftlichen Einsatz von Mitteln sicherstellen sollen, greifen nicht. Diese Bilanz scheint dafür zu sprechen, den Off-Label-Use als verbreitete Praxis in der Medizin grundsätzlich in Frage zu stellen. Fraglich ist insbesondere, ob dieses „Zwischenreich“ zwischen etablierter medizinischer Praxis einerseits und medizinischer Forschung – für die strikte ethische und rechtliche Anforderungen gelten – andererseits wirklich sinnvoll ist. Was spricht dagegen, die Handlungsoptionen im Bereich der medizinischen Praxis auf Mittel zu beschränken, deren Wirksamkeit in methodisch kontrollierten Studien erwiesen worden ist? Warum reicht es nicht aus, neue Indikationen von bereits zugelassenen Mitteln zunächst im Rahmen von Studien kritisch zu überprüfen und sie erst dann für eine reguläre Anwendung freizugeben? Verweist der ausgedehnte Off-Label-Use nicht auf ein strukturelles Problem im Bereich der Medizin – nämlich, dass kostspielige klinische Studien für pharmazeutische Firmen unattraktiv sind und daher nach Möglichkeit vermieden werden? Sollte man dem nicht durch eine konsequente Beschränkung des Off-Label-Use begegnen?

Gegen eine weitreichende Beschränkung des Off-Label-Use steht zunächst die Therapiefreiheit des Arztes.⁴² Auch wenn man diese grundsätzlich anerkennt, so stellt sie sicherlich keinen Selbstzweck dar. Vielmehr steht sie ihrer-

⁴² Vgl. Quaas, Zuck, Clemens 2014, § 2, Rn. 52 f.

seits unter den normativen Vorgaben, die sich aus den oben benannten ethischen Grundprinzipien ergeben. Insbesondere muss auch der „freie“ Arzt eine gültige Einwilligung seines Patienten einholen; auch er ist bei seiner Therapiewahl dem Grundsatz der Risiko-Nutzen-Abwägung verpflichtet; ebenso muss er sich – zumindest im Rahmen des Vertragsarztrechts – am Wirtschaftlichkeitsgebot orientieren. Die Therapiefreiheit allein ist daher kein Grundsatz, der zur Rechtfertigung eines umfangreichen Off-Label-Use ins Feld geführt werden kann.

Ein triftigerer Grund könnte darin liegen, dass der Off-Label-Use trotz der oben benannten Schwierigkeiten im medizinischen Alltag scheinbar nicht als sehr problematisch gilt. Dies legen jedenfalls die weite Verbreitung einerseits und die vergleichsweise geringe Anzahl dokumentierter Schadensfälle andererseits nahe. Auch wenn dieses pragmatische Argument die grundsätzlichen Bedenken nicht ausräumt, führt es doch zu einer gewissen Verschiebung der Beweislast. Eine drastische Einschränkung oder gar ein Verbot des Off-Label-Use erscheint vor diesem Hintergrund wenig überzeugend. Angemessener ist es, der skizzierten Kritik dadurch Rechnung zu tragen, dass Kriterien für den Off-Label-Use festgelegt und Verfahren zum Übergang von Off-Label zu On-Label-Use implementiert werden.

5 Ein Ansatz zum Umgang mit dem Off-Label-Use

Aus juristischer Sicht stellt der Off-Label-Use in erster Linie ein Problem des Sozialversicherungsrechts dar.⁴³ Es verwundert daher nicht, dass das Bundessozialgericht (BSG) im Jahr 2002 eine zentrale Entscheidung zum Off-Label-Use getroffen hat, die die strittige Beurteilung der Leistungspflicht der Krankenkassen für eine Zulassungsgrenzen überschreitende Arzneimittelanwendung thematisiert.⁴⁴ Auch in den vergangenen Jahren haben sich Gerichte wiederholt mit der Problematik auseinandergesetzt, wobei regelmäßig sozialrechtliche Aspekte im Vordergrund standen.⁴⁵ Der Off-Label-Use wird hier an drei Kriterien gebunden: 1. Die Behandlung muss eine schwerwiegende Krankheit betreffen, 2. an-

⁴³ Vgl. Deutsch 2014. Wie im Beitrag deutlich geworden ist, wirft der Off-Label-Use daneben auch arzneimittelrechtliche und (im Schädigungsfall) haftungs- sowie womöglich auch strafrechtliche Fragen auf.

⁴⁴ Urteil des BSG vom 19.3.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R (https://www.jurion.de/Urteile/BSG/2002-03-19/B-1-KR-37_00-R [12.04.16]); vgl. dazu Engelmann, Meurer, Verhasselt 2003.

⁴⁵ Vgl. Noftz in: Hauck, Noftz 2016, SGB, § 2 SGB V, Rn 67d.

dere Therapien stehen nicht zur Verfügung, 3. es muss eine begründete Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung bestehen.⁴⁶

Ohne Zweifel handelt es sich dabei um sachlich sinnvolle Kriterien für die Anwendung im Einzelfall. Die skizzierten ethischen Bedenken werden durch sie aber nicht oder zumindest nicht umfassend ausgeräumt. Sie richten sich in grundsätzlicher Weise gegen die regelmäßige und dauerhafte Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation. Aus ethischer Perspektive sollte der Off-Label-Use als Zwischenstadium verstanden werden, das es möglichst schnell zu überwinden gilt und zwar durch eine methodologisch abgesicherte Indikationserweiterung. Nur auf diese Weise können die oben beschriebenen ethischen Probleme des Off-Label-Use ausgeräumt werden. Ein überzeugender Ansatz zum Umgang mit dem Off-Label-Use muss auf unterschiedlichen Ebenen ansetzen.

5.1 Ärzte und Fachgesellschaften

Die empirischen Befunde zeigen, dass der Off-Label-Use auf ärztlicher Seite ein bislang unterschätztes Problem darstellt. Dabei spielen Ärzte eine zentrale Rolle bei einem ethisch vertretbaren Umgang mit Off-Label-Medikamenten. Ein erster wichtiger Schritt besteht darin, dass die benannten Probleme des Off-Label-Use bei Ärzten vermehrt Beachtung finden und diskutiert werden. Schon im Rahmen der ärztlichen Ausbildung sollten der Off-Label-Use und die damit verbundenen ethischen und rechtlichen Probleme zum Gegenstand gemacht werden. Dies liegt im Interesse der Ärzte selbst, denn sie müssen in diesem Bereich „ei-

⁴⁶ Gewisse Parallelen weist der sogenannte Nikolaus-Beschluss des Bundesverfassungsgerichts auf, der Kriterien für das Gewähren von Leistungen benennt, die eigentlich nicht im GKV-Leistungskatalog vorgesehen sind. Der Leitsatz des Beschlusses lautet: „Es ist mit den Grundrechten aus Art. 2 Abs. 1 GG in Verbindung mit dem Sozialstaatsprinzip und aus Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG nicht vereinbar, einen gesetzlich Krankenversicherten, für dessen lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“ (BVerfG, Beschluss des Ersten Senats vom 06. Dezember 2005, 1 BvR 347/98 (http://www.bverfg.de/e/rs20051206_1bvr034798.html [18.08.16]) Mit den weitreichenden Implikationen dieses Beschlusses ist das Nikolaus-Projekt am Institut für Sozial- und Gesundheitsrecht an der Ruhr-Universität Bochum befasst (<http://www.nikolaus-beschluss.de/pages/nikolaus-beschluss> [18.08.16]).

nen schwierigen Spagat zwischen Arzneimittel-, Sozial-, Haftungs- und Berufsrecht⁴⁷ bewältigen. Sie sehen sich gesteigerten Anforderungen hinsichtlich der Aufklärung gegenüber. Gleichzeitig gilt aber auch, dass Ärzte aus haftungs- und strafrechtlichen Gründen u.U. zum Off-Label-Use verpflichtet sind, wenn eine zulassungsüberschreitende Anwendung eines Arzneimittels dem aktuellen medizinischen Standard entspricht. Schließlich sind es Ärzte, die in der Praxis darauf drängen müssen, dass Medikamente, die sich bei neuen Indikationsstellungen bewährt haben, durch zusätzliche klinische Studien aus dem Zustand des Off-Label-Use in den On-Label-Use überführt werden.

Wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaften geben Leitlinien heraus, in denen auch der Gebrauch von Medikamenten außerhalb der Zulassung empfohlen wird. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, welche die Verbreitung von Informationen über Arzneimittelanwendungen – insbesondere bei Kindern – verbessern. Zudem sollten bereits bestehende Instrumente zur Gewinnung systematischer medizinischer Einsichten verstärkt zur Kontrolle von Off-Label-Anwendungen eingesetzt werden, um für die Risiko-Nutzen-Analyse – insbesondere im Kontext der Pädiatrie – belastbare Daten zu generieren (bspw. prospektive Überwachung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Therapieoptimierungsstudien und unabhängige Versorgungsforschung).⁴⁸

5.2 Pharmazeutische Industrie

Aufgrund von wirtschaftlichen Erwägungen stellt die Zulassung von Arzneien mit begrenztem Absatzmarkt und damit geringen Umsatzaussichten ein besonderes Problem dar. Nicht nur im Bereich der Pädiatrie, sondern auch im Bereich seltener Erkrankungen hat das europäische Arzneimittelrecht mittlerweile mit wirtschaftlichen Anreizen und Erleichterungen im Zulassungsverfahren reagiert.⁴⁹ Abgesehen davon können pharmazeutische Unternehmen für Medika-

⁴⁷ Janzen, Ludwig 2012, 108.

⁴⁸ Vgl. hierzu auch Janzen, Ludwig 2012, 117.

⁴⁹ Im Jahr 2000 ist die EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden („orphan medicinal products“) in Kraft getreten. Die Maßnahmen umfassen u.a. die Möglichkeit eines verlängerten Patentschutzes (zehn oder bei Kinderzulassungen zwölf Jahre) sowie eine anteilige oder vollständige Befreiung von EMA-Gebühren für die Entwicklungsberatung (vgl. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=URISERV:l21167> [06.10.2015]). Ein Medizinprodukt erhält die Bezeichnung Orphan-Arzneimittel, wenn es u.a. für die Diagnose, Vermeidung oder Therapie einer lebensbedrohlichen oder chronische Invalidität verursachenden Erkrankung eingesetzt werden soll, von der nicht mehr als fünf von 10.000 Personen betroffen sind (vgl.

mente, die bereits für spezifische Anwendungsgebiete oder -arten zugelassen sind, jedoch für weiterführende Indikationen geeignet scheinen, eine erweiterte Zulassung beantragen, vorausgesetzt, sie können zum Zweck der Risiko-Nutzen-Analyse entsprechende Belege aus klinischen Prüfungen vorweisen. Da aber nicht nur die Erstzulassung, sondern auch jede Zulassungsänderung mit Aufwand und Kosten verbunden ist, sehen pharmazeutische Unternehmen oftmals hiervon ab. Pharmazeutische Unternehmen sollten auch darin bestärkt werden, Sicherheits- und Effektivitätstests beim Off-Label-Use durchzuführen, vor allem dann, wenn eine breite Anwendungspraxis vorliegt. Ein Problem könnte darin bestehen, dass Unternehmen nicht wissen, ob ein Arzneimittel besonders häufig off-label verordnet wird. Dies deutet zumindest Mehlman an:

„Some information is obtainable from adverse event reports that physicians file with manufacturers and the FDA. Drug compendia compile off-label uses based on information from expert consultants. Additional data could be obtained from insurers, or from confidential surveys of physicians or patients. If the FDA could get this information, Congress could empower it to require manufacturers to conduct safety and efficacy trials on products whose off-label sales exceeded a certain threshold. Noncompliance could be punished by civil penalties that would strip the manufacturers off their profit from the unapproved uses.”⁵⁰

Der deutsche Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) bemerkt in einem Positionspapier hingegen: „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, sogenannten PSURs, ausgewertet und diskutiert.“⁵¹ Entscheidend ist, dass die vorliegenden Daten genutzt werden, um Off-Label-Anwendungen zu reduzieren. Janzen und Ludwig machen zu Recht geltend: „Für eine an den tatsächlichen Bedürfnissen der Patienten orientierte Lösung des Problems wird es von großer Bedeutung sein, dass die bereits heute existierenden Instrumente zum systematischen Gewinn medizinischer Erkenntnisse besser genutzt werden.“⁵² Im Kern

hierzu auch die Empfehlungen des European Project for the Development of National Plans for Rare Diseases (EUROPLAN): http://download.eurordis.org/europlan/2_EUROPLAN_Guidance_Documents_for_the_National_Conference/2_EUROPLAN_Recommendations_for_Rare_Disease_National_Plans_Final.pdf [22.10.15].

50 Mehlman 2005.

51 Positionspapier des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (VfA), Stand 12/2013 <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html> [07.10.2015].

52 Janzen, Ludwig 2012, 117.

geht es darum, dass Arzneimittel, die sich für eine neue Indikation bewährt haben, zügig vom Off-Label- in den On-Label-Use überführt werden. Der pharmazeutischen Industrie kommt dabei eine wichtige Rolle zu. Als marktwirtschaftlich organisierte Unternehmen werden Pharmafirmen diese Rolle aber nur dann wahrnehmen, wenn es entsprechende rechtliche Rahmenbedingungen gibt.

5.3 Aufsichtsbehörden und Gesetzgeber

Die erste sogenannte „Expertengruppe Off-Label“ wurde im Jahr 2003 beim BfArM zu dem Zweck eingerichtet, den zulassungsüberschreitenden Gebrauch für bestimmte Krebstherapeutika zu beurteilen. Mittlerweile hat das BMG mehrere Expertengruppen beim BfArM eingerichtet, sowohl themenspezifisch für Onkologie, Neurologie/Psychiatrie, Ophthalmologie und das weite Feld der Inneren Medizin als auch im Auftrag des G-BA wirkstoffspezifisch.⁵³ Sobald die Empfehlungen einer Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen werden, sind sie rechtsverbindlich. Diese Form der institutionalisierten Begleitung des Off-Label-Use ist sicher sinnvoll. Sie sollte aber nicht dazu führen, dass die Off-Label-Anwendung einzelner Arzneimittel zu einem „dauerhaften Provisorium“ wird. Im Gegenteil, die Aufsichtsbehörden müssen auch dafür sorgen, dass bei anhaltender Off-Label-Anwendung klinische Studien initiiert werden, an deren Ende im Idealfall eine Indikationserweiterung steht. Dafür muss der Gesetzgeber ggf. rechtliche Rahmenbedingungen ausbauen oder allererst schaffen.

6 Fazit

Um als sinnvolles und ethisch vertretbares Instrument der medizinischen Versorgung gelten zu können, muss der Off-Label-Use als ein Zwischenstadium begriffen werden. Es sind vor allem die behandelnden Ärzte, denen die Aufgabe zukommt, einen verantwortungsvollen Umgang mit Off-Label-Medikamenten zu gewährleisten. Sie müssen sich dazu zunächst den höheren Anforderungen hinsichtlich Einwilligung, Risiko-Nutzen-Analyse und Gerechtigkeitserwägungen bewusst sein. Dazu muss die Off-Label-Problematik schon in der ärztlichen

⁵³ Vgl. zu den Expertengruppen Off-Label des BfArM: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/_node.html [08.10.2015].

Ausbildung thematisiert werden. Im Umgang mit ihren Patienten müssen sie dann dafür Sorge tragen, dass die höheren Anforderungen gewissenhaft umgesetzt werden. Ihnen kommt aber auch die Rolle zu, bei längerem Off-Label-Use eine Überführung in den On-Label-Use anzumahnen. Die Fachgesellschaften ebenso wie die Aufsichtsbehörden stellen dabei wichtige institutionelle Partner dar. Letztlich sind es die pharmazeutischen Unternehmen, die neue Studien durchführen müssen, an deren Ende eine Indikationserweiterung steht. Als marktwirtschaftlich organisierte Unternehmen agieren diese nur, wenn der Gesetzgeber entsprechende Rahmenbedingungen schafft. Diese Rahmenbedingungen sollten so beschaffen sein, dass der Off-Label-Use vorübergehend möglich ist, aber nicht zu einer Dauerlösung wird.

Literatur

- Abernethy, A. P., Raman G., Balk E. M., Hammond J. M., Orlando L. A., Wheeler J. L., Lau J., McCrory D. C. (2009): Systematic Review: Reliability of Compendia Methods for Off-Label Oncology Indications. In: *Annals of Internal Medicine* 150, 336–343.
- Adams, H. A., Cascorbi, I., Ebener, C., Emmel, M., Geiger, S., Janssens, U., Klima, U., Klippe, H. J., Knoefel, W. T., Marx, G., Müller-Werdan, U., Pape, H. C., Piek, J., Prange, H.; Roesner, D., Roth, B., Schürholz, T., Standl T., Teske, W., Vogt, P. M., Werner, G. S., Windolf, J., Zander, R., Zerkowski, H. R. und die IAG Schock (2005): Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen. Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI – Teil VII. Besonderheiten im Kindesalter. In: *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 46, 415–430.
- Alfirevic, Z., Weeks, A. (2006): Oral Misoprostol for induction of labour. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2.
- Beauchamp, T. L., Childress, J. F. (2013): *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford.
- Chalumeau, M., Treluyer, J. M., Salanave, B., Assathiany, R., Cheron, G., Crocheton, N., Rougeron, C., Mares, M., Breart, G., Pons, G. (2000): Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. In: *Archives of disease in Childhood* 83, 502–505.
- Collier, J. (1999): Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. In: *J Clin Pharmacol* 48, 5–8.
- Conroy, S., Choonara, I., Impicciatore, P., Mohn, A., Arnell, H., Rane, A., Knoepfel, C., Seyberth, H., Pandolfini, C., Raffaelli, M. P., Rocchi, F., Bonati, M., 't Jong, G., de Hoog, M., van den Anker, J. (2000): Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. In: *British Medical Journal* 320, 79–82.
- Deutsch, E. (2014): Off-Label-Use von Medikamenten als rechtliches Problem. In: *Versicherungsrecht* 2014, 1038–1043.
- Ditsch, N., Kumper, C., Summerer-Moustaki, M., Ruckert, S., Toth, B., Lenhard, M., Strauss, M. A. (2011): Off-label use in Germany - a current appraisal of gynaecologic university departments. In: *European Journal of Medical Research* 16 (1), 7–12.
- Dresser, R. (2007): The Curious Case of Off-Label Use. In: *Hastings Center Report* 37 (3), 9–11.
- Engelmann, C., Meurer, F., Verhasselt, B. (2003): Lösungsansätze für die Problematik der Off-Label-Therapie mit Arzneimitteln - zugleich eine Anmerkung zum Sandoglobulin-Urteil des BSG vom 19. 3. 2002. In: *Neue Zeitschrift für Sozialrecht* 2, 70–76.
- Europäisches Parlament und der Rat der Europäischen Union: *Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004*.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf [28.10.2016]
- European Medicines Agency (EMA) (2004): *Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf [25.03.2016].
- European Parliament and the Council of the European Union: *Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency*.

- <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF> [06.10.2015].
- Evers, S., May, A., Fritsche, G., Kropp, P., Lampl, C., Limmroth, V., Malzacher, V., Sandor, P., Straube, A., Diener, H. C. (2008): Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. In: *Nervenheilkunde* 27, 933–949.
- Field, R. I. (2008): The FDA's New Guidance for Off-Label Promotion Is Only a Start. In: *Pharmacy and Therapeutics*, 33 (4), 220–249.
- Food and Drug Administration (FDA): *Guidance for Industry Distributing Scientific and Medical Publications on Unapproved New Uses – Recommended Practices*.
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm387652.pdf> [28.10.2016]
- : *Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label"*.
<http://www.fda.gov/ForPatients/Other/OffLabel/default.htm> [22.03.2016].
- Hauck, K., Noftz, W. (2016): *Sozialgesetzbuch (SGB) V: Gesetzliche Krankenversicherung. Kommentar*. München.
- Heinrichs, B. (2010): Forschung mit Minderjährigen. Ethische Aspekte. In: Sturma, D., Lanzerath, D., Heinrichs, B. (Hg.): *Forschung mit Minderjährigen. Medizinische, rechtliche und ethische Aspekte. (Ethik in den Biowissenschaften – Sachstandsberichte des DRZE, Bd. 12)*. Freiburg i. Br., 97–164.
- (2015): Informierte Einwilligung. In: Sturma, D., Heinrichs, B. (Hg.): *Handbuch Bioethik*. Stuttgart, 58–65.
- Helmchen, H. (Hg.) (2013): *Ethik psychiatrischer Forschung*. Berlin.
- Janzen, R. W. C., Ludwig, W. D. (2012): Off-Label-Therapie: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. In: *Z Rheumatol* 71, 108–118.
- Lenk, C., Koch, P., Zappel, H., Wiesemann, C. (2009): Off-label, off-limits? Parental awareness and attitudes towards off-label use in paediatrics. In: *Eur J Pediatr* 168, 1473–1478.
- Mehlman, M. J. (2005): *Off-Label Prescribing*.
<http://www.thedoctorwillseeyounow.com/content/bioethics/art1971.html> [20.03.2016].
- Mühlbauer, B., Jahnsen, K., Pichler, J., Schoettler, P. (2009): Off-label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter. Eine Verordnungsanalyse für Deutschland. In: *Deutsches Ärzteblatt* 106 (3), 25–31.
- Quaas, M., Zuck, R., Clemens, T. (2014): *Medizinrecht*. München.
- Radley, D. C., Finkelstein, F. N., Stafford, R. S. (2006): Off-label prescribing among office-based physicians. In: *Archives of Internal Medicine* 166 (9), 1021–1026.
- Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) (2013): *Positionspapier. Off-Label-Use: Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen*.
<http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html> [08.10.2015].
- Voigt, F., Goecke, T. W., Najjari, L., Pecks, U., Maass, N., Rath, W. (2014): Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 187, 85–89.
- Weißbach, L., Riese, J. (2006): Off-Label Use in der Onkologie. Ein Thema ohne Ende?! In: *Der Urologe* 45 (11), 1410–1414.
- Wittich, C. M., Burkle, C. M., Lanier, W. L. (2012): Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-Label Drug Use. In: *Mayo Clinic Proceedings* 87 (10), 982–990.
- Zylka-Menhorn, V. (2001): Off-label-Therapie: Den Schwarzen Peter hat der Arzt. In: *Deutsches Ärzteblatt* 98, 51–52.