

Off-Label-Use

Was müssen Apotheken beachten?

Ob ein Arzneimittel außerhalb seines Zulassungsbereiches angewendet werden soll, ist eine Entscheidung des Arztes. Trotzdem tauchen auch in Apotheken häufig Fragen zu diesem Thema auf, vor allem hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit herrscht Unsicherheit. Dieser Beitrag vermittelt das nötige Grundlagenwissen zum Thema „Off-Label-Use“.

Was bedeutet Off-Label-Use?

Jedes Arzneimittel, das in Deutschland auf dem Markt ist, ist in der vorhandenen Stärke und Darreichungsform für ein oder mehrere definierte Anwendungsgebiete/Indikationen und für bestimmte Patientengruppen zugelassen. Wird ein Arzneimittel außerhalb dieser Anwendungsgebiete, z. B. für eine andere Patientengruppe bzw. Altersstufe oder auf eine andere Art und Weise verwendet, liegt ein sogenannter Off-Label-Use vor. Ein Beispiel wäre hier eine Einflussnahme auf die Darreichungsform oder Stärke/Menge durch unerlaubtes Teilen, Dispergieren, die Verdopplung der Einnahme oder die Verkürzung der Einnahmeabstände. Ein Off-Label-Use kommt häufig bei schweren oder seltenen Erkrankungen vor, bei denen die zugelassenen Therapieformen ausgereizt sind bzw. nicht den erwünschten Nutzen bringen. Dies ist beispielsweise bei Krebserkrankungen oder HIV oft der Fall. Aber auch bei Kindern wird vielfach off-label verordnet, da viele Arzneimittel nicht für eine Anwendung an Kindern geprüft und zugelassen sind. Gleiches gilt für die Anwendung vieler Arzneimittel für Schwangere und Stillende – hier fehlen in vielen Fällen ebenfalls die entsprechenden Untersuchungen im Rahmen der Zulassung.

Fragen der Haftung und Erstattungsfähigkeit

Ob ein Arzneimittel außerhalb des Zulassungsbereiches angewendet wird, ist zunächst eine Entscheidung des Arztes, der dies dann ausführlich mit dem Patienten bespricht und ihn auf die möglichen Risiken hinweist: Ein Arzneimittel, das off-label angewendet wird, ist im geplanten Anwendungsbereich in der Regel (noch) nicht ausreichend geprüft, es ist also meistens nicht sicher nachgewiesen, ob eine Wirkung zu erwarten ist und ob bzw. welche Nebenwirkungen auftreten können.

Zusätzlich stellt sich die Frage der Haftung, denn normalerweise übernehmen die pharmazeutischen Hersteller die Haftung für Schäden, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels entstehen.

Dies ist in § 84 des AMG verankert:

„(1) Wird infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, das im Geltungsbereich dieses Gesetzes an den Verbraucher abgegeben wurde und der Pflicht zur Zulassung unterliegt oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung befreit worden ist, ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich verletzt, so ist der pharmazeutische Unternehmer, der das Arzneimittel im Geltungsbereich dieses Gesetzes in den Verkehr gebracht hat, verpflichtet, dem Verletzten den daraus entstandenen Schaden zu ersetzen. Die Ersatzpflicht besteht nur, wenn

- 1. das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen oder*
- 2. der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation eingetreten ist.“*

Für einen Off-Label-Use haftet grundsätzlich zunächst nicht der Hersteller, da das Arzneimittel nicht „bestimmungsgemäß“ eingesetzt wird. Hier geht also die Haftung auf den Arzt über.

Neben der Frage der Haftung stellt sich Versicherten (und in Apotheken, wenn ein entsprechendes Rezept vorgelegt wird) anschließend meistens die Frage nach der Erstattungsfähigkeit. Grundsätzlich haben GKV-Versicherte nur dann einen Anspruch auf eine Kostenübernahme, wenn ein Arzneimittel verwendet wird, das für das entsprechende Anwendungsgebiet eine Zulassung hat.

Off-Label-Use zulasten der GKV?

Nach § 35c des SGB V ist ein Off-Label-Use in bestimmten Fällen eine Leistung der GKV, das eingesetzte Arzneimittel kann in diesen Fällen also auf Kassenrezept

mit den gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet werden.

Um zu ermitteln, für welche Wirkstoffe bzw. Anwendungsgebiete dies möglich ist, wird im Auftrag des Gesundheitsministeriums eine Expertengruppe einberufen, die dem BfArM angegliedert ist. Diese Experten bewerten regelmäßig, inwiefern ein Wirkstoff im Off-Label-Use zum Einsatz kommen kann und geben das Ergebnis an den G-BA weiter.

§ 35c SGB V:

„(1) Für die Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, beruft das Bundesministerium für Gesundheit Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [...].

Die Bewertungen werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 zugeleitet.“

Beim G-BA werden als Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie auf Basis der Expertenempfehlung zwei Listen geführt. Teil A enthält eine Liste der Arzneimittel, die off-label eingesetzt werden und auch verordnungsfähig sind, sofern die in der Liste genannten Bedingungen zutreffen (Positivliste). Zusätzlich ist dieser Liste zu entnehmen, ob und welche Hersteller die Haftung für eventuell auftretende Schäden auch im Off-Label-Use übernehmen.

Beispiel:

In dieser Liste ist der Wirkstoff Dinatriumcromoglycat (DNCG) für die orale Anwendung bei systemischer Mastozytose aufgeführt. Zusätzlich werden weitere Informationen wie zum Beispiel die empfohlene Dosierung genannt sowie diejenigen Firmen aufgelistet, die eine Haftung auch beim Off-Label-Use ihres DNCG-Präparates im beschriebenen Anwendungsgebiet übernehmen.

Teil B listet solche Wirkstoffe auf, die im Off-Label-Use nicht verordnungsfähig sind, also eine Art Negativliste.

Neben den Vorgaben des SGB V und der AM-RL des G-BA gibt es verschiedene Einzelfallurteile zur Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln, die außerhalb des Zulassungsbereiches angewendet werden. Auf Grundlage zweier Urteile des Bundessozialgerichts (BSG) (Az.: B 1 KR 37/00 R; Az.: B 1 KR 7/05 R) sowie

eines Beschlusses des Bundesverfassungsgerichts (Az.: 1 BvR 347/98) lassen sich für die Erstattungsfähigkeit von off-label verordneten Arzneimitteln, die nicht in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt werden, folgende Vorgaben ableiten:

- Es muss sich um eine schwerwiegende Erkrankung handeln.
- Evidenzbasierte Behandlungsalternativen fehlen.
- Kriterien für die GKV-Leistungspflicht müssen erfüllt sein (z. B. keine Lifestyle-Arzneimittel).
- Das Arzneimittelgesetz muss eingehalten werden.
- Es muss eine positive Nutzen-Risiko-Analyse vorliegen.
- Der verordnende Arzt muss ausreichend qualifiziert sein.
- Das Selbstbestimmungsrecht des Patienten muss eingehalten werden.

Welche Pflichten hat der Arzt?

Möchte der Arzt ein Arzneimittel außerhalb des eigentlichen Zulassungsbereiches anwenden, so sollte er zunächst genau prüfen, dass keine zugelassene Alternative in Frage kommt und ob bzw. welche wissenschaftlichen Belege es bereits zur geplanten Anwendung gibt. Er muss dann mit dem Patienten besprechen, ob dieser das Risiko eines Off-Label-Use eingehen möchte und ihn über mögliche Risiken/Nebenwirkungen aufklären. Diese Unterweisung sollte vom Arzt ausführlich dokumentiert werden, nicht zuletzt hinsichtlich möglicher Haftungsfragen. Dann sollte geprüft werden, ob es zu dem Arzneimittel, das eingesetzt werden soll, Informationen in Anlage VI der AM-RL des G-BA gibt, denn hier finden sich auch Informationen hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit. Ist für einen Wirkstoff eine Erstattungsfähigkeit nach AM-RL nicht gegeben, so sollte der Arzt bei der Krankenkasse einen Antrag auf Kostenübernahme mit ausführlicher Begründung des Off-Label-Use stellen, damit nicht im Nachhinein ein Regress droht. Wird dieser Antrag abgelehnt, so muss das Arzneimittel auf Privatrezept verordnet werden. Eine lückenlose Behandlungsdokumentation durch den Arzt ist zudem in jedem Fall unerlässlich.

Was muss die Apotheke beachten?

Wird ein Rezept über ein off-label anzuwendendes Arzneimittel in der Apotheke vorgelegt, so ist dies in den meisten Fällen für die Apotheke gar nicht zu erkennen, denn eine besondere Kennzeichnung ist dafür nicht vorgesehen. Ebenso wenig ist für Apotheken eine Prüfpflicht auf einen eventuellen Off-Label-Use vereinbart, die Entscheidung dazu liegt alleine beim Arzt.

Falls man mit einem Patienten ins Gespräch kommt, der ein Arzneimittel im Off-Label-Use auf Privatrezept erhält, obwohl er eigentlich GKV-versichert ist, könnte man ihn gegebenenfalls darauf hinweisen, dass auch off-label verordnete Arzneimittel in bestimmten Fällen Kassenleistung sein können.

Beachtet werden sollte hingegen, dass man auch Arzneimittel in der Selbstmedikation nur innerhalb des Zulassungsbereiches abgibt, also zum Beispiel nur für die vorgesehene Altersklasse und die richtige Indikation. Ansonsten könnte der Apotheker bei möglicherweise auftretenden Schäden wiederum haftungsrechtlich zur Verantwortung gezogen werden. Ein mögliches Beispiel hierzu ist der Einsatz des Protonenpumpenhemmers Omeprazol bei der gleichzeitigen Anwendung eines NSAR wie Diclofenac oder Ibuprofen: Während die Rx-Packungen unter anderem auch zur „Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die NSAR-bedingt sind bei Patienten, für die ein Risiko besteht“ zugelassen sind, haben die OTC-Varianten lediglich eine Zulassung „zur Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, Säurerückfluss) bei Erwachsenen“.

Service

Die wichtigsten Informationen zum Off-Label-Use finden Sie auch auf dem DAP Merkblatt „Off-Label-Use“ auf der folgenden Seite. Zusätzlich steht dieses Merkblatt zum Download für Sie bereit.



DAP Merkblatt „Off-Label-Use“:
www.DAPdialog.de/4712



Bundessozialgericht B 1 KR 7/05 R:
www.DAPdialog.de/4716



Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI
(G-BA):
www.DAPdialog.de/4714



Bundesverfassungsgericht:
www.DAPdialog.de/4717



Bundessozialgericht B 1 KR 37/00 R:
www.DAPdialog.de/4715



Expertengruppen Off-Label (BfArM):
www.DAPdialog.de/4718

Auf einen Blick:

- Als Off-Label-Use wird die Verwendung eines Fertigarzneimittels außerhalb seines Zulassungsbereiches bezeichnet.
- Die Entscheidung zum Off-Label-Use liegt allein beim Arzt, der aber seinen Patienten sorgfältig über mögliche Risiken aufklären muss.
- Trifft der Arzt die Entscheidung zum Off-Label-Use, so übernimmt er auch die Haftung für eventuell auftretende Schäden.
- Eine Erstattung durch die GKV ist in bestimmten Fällen möglich. Die entsprechenden Wirkstoffe, die auch off-label zulasten einer GKV verordnet werden können, sind Teil A der Anlage VI der AM-RL des G-BA zu entnehmen. Für diese Wirkstoffe übernehmen die hier aufgeführten Firmen auch die Haftung im Off-Label-Use.
- Für Arzneimittel, die off-label auf GKV- oder Privatrezept verordnet werden, besteht in der Apotheke keine Prüfpflicht.
- Achtung bei Selbstmedikation: Empfiehlt der Apotheker ein Arzneimittel außerhalb seines Zulassungsgebietes, so übernimmt er die Haftung für mögliche Folgeschäden.

DAP Merkblatt „Off-Label-Use“

„Off-Label-Use“:

- ▶ Anwendung eines Arzneimittels außerhalb des Zulassungsbereiches
- ▶ Beispiel: abweichende Indikation; abweichende Patienten-/Altersgruppe; Einflussnahme auf DRF/Applikationshäufigkeit
- ▶ Häufig bei schweren oder seltenen Erkrankungen, bei Kindern, bei Schwangeren/Stillenden

Haftung:

- ▶ Off-Label-Use ist Entscheidung des Arztes
- ▶ Hersteller übernehmen Haftung normalerweise nur dann, wenn Anwendung innerhalb des Zulassungsbereiches liegt
- ▶ Haftung geht auf den Arzt über

Erstattungsfähigkeit:

- ▶ Off-Label-Behandlung ist in definierten Fällen GKV-Leistung (§ 35c SGB V)
- ▶ Voraussetzung für Erstattungsfähigkeit im Off-Label-Use:
 - Es muss sich um eine schwerwiegende Erkrankung handeln.
 - Evidenzbasierte Behandlungsalternativen fehlen.
 - Kriterien für die GKV-Leistungspflicht müssen erfüllt sein (z. B. keine Lifestyle-Arzneimittel).
 - Das Arzneimittelgesetz muss eingehalten werden.
 - Es muss eine positive Nutzen-Risiko-Analyse vorliegen.
 - Der verordnende Arzt muss ausreichend qualifiziert sein.
 - Das Selbstbestimmungsrecht des Patienten muss eingehalten werden.

Anlage VI der AM-RL des G-BA:

Teil A = „Positivliste“ mit Wirkstoffen/Fertigarzneimitteln, die off-label in definierten Fällen zulasten der GKV verordnet werden können; Zusätzlich Haftungsübernahme bestimmter pharmazeutischer Hersteller.

Teil B = „Negativliste“ von Wirkstoffen, die nicht off-label als Kassenleistung verordnet werden können.

Wichtige Urteile zum Off-Label-Use:

- ▶ Bundessozialgericht: Az.: B 1 KR 37/00 R und Az.: B 1 KR 7/05 R
- ▶ Bundesverfassungsgericht: Az.: 1 BvR 347/98

Pflichten des Arztes:

- ▶ Entscheidung über Off-Label-Use
- ▶ Information und Aufklärung des Patienten
- ▶ Abklärung der Kostenübernahme mit der Krankenkasse
- ▶ Dokumentation

Pflichten der Apotheke:

- ▶ Keine Prüfpflicht auf Off-Label-Use für auf Rezept verordnete Arzneimittel
- ▶ Ggf. Beratung zu Möglichkeiten der Erstattung, falls Verordnung auf Privatrezept bei GKV-Versicherten
- ▶ Cave Haftung in der Selbstmedikation: Auf zulassungskonforme Beratung/Abgabe in der Selbstmedikation achten!