

Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use: Gratwanderung zwischen notwendiger Versorgung und Regress

Häufig sieht sich der niedergelassene Vertragsarzt gezwungen, seinen Patienten Arzneimittel zu verordnen, die für die betreffende Erkrankung nicht zugelassen sind (Off-Label-Use). Dieses Problem kann beispielsweise auftreten, wenn der Vertragsarzt die Therapie nach einem stationären Aufenthalt fortführen soll. Da meist keine eindeutigen Regelungen zur Übernahme dieser Kosten durch

die gesetzlichen Krankenversicherungen bestehen, befindet sich der verordnende Arzt häufig auf einer Gratwanderung zwischen notwendiger Versorgung und drohendem Regress. Im Folgenden soll zu wesentlichen haftungsrechtlichen und leistungsrechtlichen Aspekten Stellung genommen werden.

Haftungsrechtliche Aspekte

Dürfen oder sollen Arzneimittel im Off-Label-Use eingesetzt werden?

Nach dem Arzneimittelrecht ist die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung auf bestimmte Indikationen nicht verboten. Zum einen ist der medizinische Fortschritt dem vergleichsweise trägen Zulassungsverfahren oft deutlich voraus, zum anderen besteht seitens der Hersteller kein Interesse an Durchführungen von zusätzlichen Zulassungsstudien auf weitere Indikationen. Häufig werden daher in Fachliteratur und Leitlinien Arzneimittel im zulassungsüberschreitenden Einsatz (Off-Label-Use) empfohlen. In manchen Situationen kann man zur Off-Label-Verordnung geradezu gezwungen sein.

Bemerkenswert hierzu ist der Fall eines 2-jährigen Kindes mit dringendem Verdacht auf Herpes-Enzephalitis, bei dem die Behandlung mit dem damals nicht dafür zugelassenen Arzneimittel Aciclovir verzögert begonnen wurde und das dadurch Gesundheitsschäden erlitt. Trotz der Hinweise der Klinik auf die Nichtzulassung des Arzneimittels verurteilte das Oberlandesgericht Köln 1990 die Klinik zur Zahlung eines Schmerzensgeldes. In diesem Urteil wurde der Off-Label-Einsatz eines Arzneimittels dann als geboten angesehen, wenn es medizinisch wissenschaftlich erprobt ist und die Nebenwirkungen bekannt sind. [2]

Wie sollten Patienten bei Verschreibung von Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeklärt werden?

Wenn unter bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels tödliche oder gesundheitlich erhebliche Schäden entstanden sind, haftet hierfür nach § 84 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) der pharmazeutische Hersteller. Dies gilt insbesondere auch für bis dato nicht bekannte unerwünschte Ereignisse. **Diese Herstellerhaftung entfällt bei Off-Label-Einsatz, so dass der verordnende Arzt in vollem Umfang für eventuelle Schäden haftet.** Die ohnehin bestehende Aufklärungspflicht des Arztes über mögliche Nebenwirkungen und Risiken ist somit erweitert. Zur eigenen Absicherung ist es sinnvoll, diese erweiterte Aufklärung zu dokumentieren und vom Patienten unterschreiben zu lassen.

Leistungsrechtliche Aspekte in der GKV

Unter welchen Bedingungen können Arzneimittel off label zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse verordnet werden?

Im SGB V ist einerseits festgelegt, dass Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen haben und der medizinische Fortschritt zu berücksichtigen ist (§ 2 Abs. 1 SGB V). Andererseits müssen die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein. Sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten (§ 12 Abs. 1 SGB V).

Die Zulassung eines Arzneimittels für eine Indikation erfolgt nach der entsprechenden Prüfung durch die Zulassungsbehörde. Bei In-Label-Verordnung kann der Vertragsarzt daher in der Regel von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels ausgehen. (Die Zweckmäßigkeit und der medizinische Nutzen werden durch das Zulassungsverfahren nicht überprüft.) Eine solche verbrieft Dokumentation der Wirksamkeit fehlt jedoch Arzneimitteln, die off label eingesetzt werden.

Im Urteil des Bundessozialgerichtes (BSG) vom 19.03.2002 (Az.: B 1 KR 37/00 R) wurden Defizite des Leistungsrechtes dahingehend moniert: Einerseits kann man auf den Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln nicht verzichten, wenn die Patienten entsprechend dem medizinischen Erkenntnisstand behandelt werden sollen. Andererseits enthielt das damals geltende Leistungsrecht keine Bestimmungen, nach denen für eine Indikation zwar nicht zugelassene, aber dennoch dafür sinnvolle Arzneimittel eingesetzt werden können.

In der Folge wurden SGB V und Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) diesbezüglich geändert, indem eine eigene Anlage für „Off-Label-Use“ (Anlage VI, früher Anlage 9) in die AM-RL [5] eingeführt wurde.

Nach positiver Bewertung eines Arzneimittels für eine nicht zugelassene Indikation durch eine Expertengruppe, Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmens und entsprechender Übernahme durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ist die Off-Label-Verordnung zulässig. [4]

Bislang wurden 15 Arzneimittel für eine nicht zugelassene Indikation vom G-BA bewertet. Die sechs positiv bewerteten Arzneimittel (beispielsweise Carboplatin bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in der Kombinationstherapie, Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter) sind in Teil A der Anlage VI gelistet. Das heißt, diese können zu Lasten der GKV vertragsärztlich verordnet werden. Die neun negativ bewerteten Arzneimittel befinden sich in Teil B von Anlage VI (nicht im Off-Label-Use verordnungsfähige Wirkstoffe).

Angesichts der Vielzahl von Arzneimitteln, die off label eingesetzt werden, konnte diese Regelung die Situation des verordnenden Arztes nur minimal bessern.

Können auch Arzneimittel off label zu Lasten der GKV eingesetzt werden, die nicht vom Gemeinsamen Bundesausschuss positiv bewertet wurden?

- Eine solche Verordnung zu Lasten der GKV ist prinzipiell möglich, allerdings müssen dafür verschiedene Kriterien vorliegen. Deren Beurteilung ist zum Teil in der täglichen Praxis zu aufwendig. Im Zweifel ist es sinnvoll, dies durch die Kostenträger klären zu lassen. Im oben genannten BSG-Urteil vom 19.03.2002 (B 1 KR 37/00 R) wurden folgende enge Voraussetzungen definiert, unter denen eine Leistungspflicht der GKV für Arzneimittel im Off-Label-Use ausnahmsweise besteht:

- Es handelt sich um eine schwerwiegende, d. h. lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung (Beispiele nach BSG-Rechtsprechung [6]: Primär chronisch progrediente MS, sekundär chronische, schubförmige MS, Restless-Legs-Syndrom, chronisches Schmerzsyndrom bei Querschnittslähmung).
- Für diese Erkrankung ist keine andere Therapie verfügbar.
- Aufgrund der Datenlage besteht begründete Aussicht auf einen kurativen oder palliativen Behandlungserfolg. Dies bedeutet, dass Forschungsergebnisse eine Zulassung des Arzneimittels für die betreffende Indikation erwarten lassen. Hiervon kann ausgegangen werden, wenn entweder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und klinisch relevante Wirksamkeit/Nutzen bei vertretbaren Risiken durch eine veröffentlichte, kontrollierte klinische Phase-III-Studie (gegenüber Standard oder Placebo) belegt ist. Oder es sind außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.

Da diese Kriterien **sämtlich** erfüllt sein müssen, ist die Hürde insbesondere aufgrund der Anforderungen des BSG an die Evidenzlage recht hoch. Allerdings wurden in der Rechtsprechung von BSG und Bundesverfassungsgericht (BVerfG) folgende **Ausnahmen** definiert, unter denen darüber hinaus Arzneimittel off label zu Lasten der GKV verordnet werden können.

- **Sehr seltene (singuläre) Erkrankungen**
Im BSG-Urteil vom 19.10.2004 (B 1 KR 27/02 R "Visudyne") wurde dargestellt, dass die Behandlung von Erkrankungen, die aufgrund ihrer Seltenheit nicht systematisch erforscht oder behan-

delt werden können, nicht durch den Gemeinsamen Bundesausschuss geregelt werden kann. In diesem beschriebenen Fall handelte es sich um einen Aderhautdefekt bei einer 6-jährigen Patientin, wie er ansonsten weltweit nicht beschrieben war.

- **Akut lebensbedrohliche Erkrankungen**

Im Urteil des Bundesverfassungsgerichtes vom 6.12.2005 (1 BvR 347/9 „Nikolaus-Urteil“) wurden Leistungseinschränkungen der gesetzlichen Krankenversicherung limitiert und in der nachfolgenden Rechtsprechung des Bundessozialgerichts aufgenommen [7]. Die Übertragbarkeit dieses Urteils auf die Arzneimittelversorgung wurde bestätigt und folgende Kriterien definiert, nach denen eine Leistungspflicht der GKV besteht.

- Es besteht eine Erkrankung, die mit großer Wahrscheinlichkeit innerhalb eines kürzeren, überschaubaren Zeitraums einen tödlichen Verlauf nimmt oder zu einem gleichzustellenden, nicht kompensierbaren Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion führt (Beispiel Erblindung).
- Es gibt keine andere Behandlungsmöglichkeit.
- Es liegen Indizien (ernsthafte Hinweise) für eine nicht ganz fernliegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Entwicklung auf den Krankheitsverlauf vor.

Auch diese Kriterien müssen **vollständig** erfüllt sein. Während hier die Hürde bezüglich der Evidenz sehr niedrig ist (so können beispielsweise Fallberichte ausreichend sein), ist nicht eindeutig definiert, was unter einer solchen lebensbedrohlichen Erkrankung zu verstehen ist. In der bisherigen BSG-Rechtsprechung wurden solche Erkrankungen aufgeführt, deren durchschnittliche Lebenserwartung mehrere Monate, allenfalls 1-2 Jahre, betrug (beispielsweise pulmonale Hypertonie Grad IV, metastasierendes Kolonkarzinom, metastasierendes Eileiterkarzinom). [8]

Die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichtes ist diesbezüglich weniger einheitlich: Im BVerfG-Urteil vom 06.12.2005 lag der Fall eines 18-jährigen Patienten vor, der an der unheilbaren, tödlich verlaufenden Duchenne-Muskeldystrophie litt, für die in der Literatur eine durchschnittliche Lebenserwartung von 20 Jahren angegeben wird. Rein rechnerisch hätte somit die Überlebenszeit dieses Patienten bei 2 Jahren gelegen.

Im BVerfG-Urteil vom 3.11.2006 (Az: 1 BvR 3101/06) wurde dies aber deutlich weiter gefasst. Hier wurde im Fall eines Patienten mit 2-Gefäß-KHK, Z. n. Stent-Implantation, AP bei leichter Belastung und Hyperlipidämie als Risikofaktor, die mit Lipidapherese behandelt werden sollte, entschieden, dass eine Krankheit auch dann als regelmäßig tödlich zu qualifizieren ist, wenn sie „erst“ in einigen Jahren zum Tod des Betroffenen führt.

Wesentliche Grundsätze dieser Rechtsprechung wurden am 20.12.2011 mit Einfügung des § 2 Abs. 1a in das SGB V neu aufgenommen. Hiernach können "Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, ... 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. Die Krankenkasse erteilt für Leistungen nach Satz 1 vor Beginn der Behandlung eine Kostenübernahmeerklärung, wenn Versicherte oder behandelnde Leistungserbringer dies beantragen. Mit der Kostenübernahmeerklärung wird die Abrechnungsmöglichkeit der Leistung nach Satz 1 festgestellt."

Welche Sanktionen können bei der Off-Label-Verordnung von Arzneimitteln außerhalb dieser Vorgaben drohen?

Ist eine Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung nach dem AMG (strittiger Off-Label-Use) oder unter Verstoß gegen die Arzneimittel-Richtlinien erfolgt, kann gemäß § 106 Abs. 5b SGB V im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsprüfung im Einzelfall ein Regress festgesetzt werden.

Wie kann man einen Regress bei Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use vermeiden?

Zunächst sollte man auf der Internetseite des G-BA prüfen, ob das betreffende Arzneimittel für diese Indikation in Anlage VI der AM-RL als verordnungsfähig gelistet ist. [5] Ist dies nicht der Fall, sollte man auf jeden Fall prüfen, ob eine zugelassene Therapiealternative zur Verfügung steht. Für den raschen Überblick sind dazu häufig aktuelle Leitlinien nützlich (Beispiel AWMF-Leitlinien). [9] Ist eine solche zugelassene Therapiealternative vorhanden und sinnvoll, sollte keine Off-Label-Verordnung ausgestellt werden.

Gibt es jedoch keine Therapiealternative und bestehen zusätzlich Unsicherheiten bezüglich der Schwere der Erkrankung und des Evidenzgrades der Therapie, soll entsprechend § 2 Abs. 1a SGB V vor der Verordnung vom Versicherten oder dem behandelnden Arzt ein Antrag an die Krankenkasse gerichtet werden, damit die anfallenden Kosten übernommen werden. Aus dem Antrag sollten die wesentlichen Gründe für die Off-Label-Verordnung hervorgehen. Sind die im Gesetz angegebenen Kriterien erfüllt, hat der Versicherte einen Rechtsanspruch auf Leistung. Der Antragssteller bekommt von der Krankenkasse einen Bescheid, gegen den Rechtsmittel möglich sind. Sollten die anfallenden Kosten nicht übernommen werden, kann ein Privatrezept ausgestellt werden. Einen entsprechenden Antrag zum Off-Label-Use zur Einreichung bei der Krankenkasse finden Sie auf der Homepage der KVBW.

Es kann Situationen geben, in denen es medizinisch indiziert ist, die Therapie unter haftungsrechtlichen Aspekten unverzüglich zu beginnen oder fortzuführen (siehe obigen Encephalitis-Fall). Denkbar ist beispielsweise die Vorstellung eines gerade aus der Klinik entlassenen Patienten mit schwerer Erkrankung, für den die Klinik eine unverzügliche Weiterführung der stationär begonnenen Therapie im Off-Label-Use empfiehlt. Hat der Arzt bei der Beurteilung der Verordnungsfähigkeit Zweifel, die er nicht durch Rücksprache mit den therapieinitiierenden Ärzten und der Klinik klären kann und ist auch eine kurzfristige Abstimmung mit der zuständigen Krankenkassen nicht möglich, so empfiehlt es sich unbedingt – zeitgleich zur Ausstellung eines Kassenrezepts – einen schriftlichen Antrag auf Begutachtung bei der Krankenkasse zu stellen und auf die Eilbedürftigkeit hinzuweisen.

Um Unsicherheiten bezüglich der Verordnungsfähigkeit zu vermeiden, haben die unten genannten Krankenkassen erklärt, dass sie bei Beachtung dieser Hinweise und einer korrekten und sauber dokumentierten Indikationsstellung diese Erstverord-

nungen auf Kassenrezept (kleine Packungsgröße nutzen!) zu ihren Lasten akzeptieren und keine Prüfanträge aufgrund des Off-Label-Use stellen werden:

- AOK Baden-Württemberg
- IKK Baden-Württemberg und Hessen
- Barmer GEK und KKH Allianz (Von den anderen Mitgliedskassen des vdek liegt keine Rückmeldung vor)
- Knappschaft
- LKK Baden-Württemberg

Für das BKK-System empfiehlt der BKK-Landesverband Baden-Württemberg den Betriebskrankenkassen eine analoge Vorgehensweise.

Diese Regelung gilt ausschließlich, wenn alle folgenden Kriterien zutreffen:

- es handelt sich um eine schwere / lebensbedrohliche Erkrankung
- die unverzügliche (Fortsetzung der) Behandlung ist medizinisch zwingend
- die zuständige Krankenkasse ist nicht erreichbar oder kurzfristig nicht auskunftsfähig

Checkliste Verordnungen Arzneimittel im Off-Label-Use

- Informieren Sie sich über die genauen zugelassenen Indikationen des Arzneimittels.
- Beachten Sie bei dem Off-Label-Einsatz eines Medikamentes (Anwendung in nicht zugelassener Indikation), dass die Herstellerhaftung entfällt – der verordnende Arzt haftet in vollem Umfang für eventuelle Schäden. Sichern Sie sich dagegen ab mit einer erweiterten Aufklärung des Patienten, die über die bekannten Nebenwirkungen und Risiken hinausgeht.
- Dokumentieren Sie diese Aufklärung und lassen Sie diese vom Patienten unterschreiben.
- Der Gemeinsame Bundesausschuss hat bislang sechs Arzneimittel positiv für den Off-Label-Use bewertet. Diese können für die Indikationen, die in der sogenannten Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie genannt sind, zu Lasten der GKV off label verordnet werden.
- Auch Medikamente die noch nicht vom G-BA bewertet wurden, können off label zu Lasten der GKV verordnet werden – bei Erfüllung bestimmter Kriterien.
- Im Einzelfall kann dann ein Antrag des Patienten oder des Arztes an die Krankenkasse gehen, in dem die Kostenübernahme für den Off-Label-Einsatz beantragt wird.
- Werden die Kosten von der Krankenkasse nicht übernommen, können Sie – nach Aufklärung des Patienten – ein Privat Rezept ausstellen. Ein Kassenrezept sollte in diesen Fällen nicht mehr ausgestellt werden.
- Einen Vordruck für einen Off-Label-Antrag bei den Krankenkassen finden Sie auf www.kvbawue.de
→ Praxisalltag → Ordnungsmanagement → Arzneimittel → Off-Label-Antrag

Literatur

- [1] Internet-Seite (4/2012) der KBV: Rechtsquellen www.kbv.de/rechtsquellen/2310.html
- [2] NRWE (Rechtsprechungsdatenbank NRW) Urteil Oberlandesgericht Köln, 27 U 169/89 www.justiz.nrw.de/nrwe/olgs/koeln/j1990/27_U_169_89urteil19900530.html
- [3] Arzneimittelbrief 2008; 42: 40 Off-Label-Use von Arzneimitteln: Hintergründe und Lösungsansätze eines vielschichtigen Problems
- [4] Internet-Seite (4/2012) des G-BA: Arzneimittelrichtlinien www.g-ba.de/downloads/62-492-597/AM-RL-2011-12-15.pdf
- [5] Internet-Seite (4/2012) des G-BA: Anlage VI AM-RL www.g-ba.de/downloads/83-691-285/AM-RL-VI-Off-label-2012-01-12.pdf
- [6] Beispiele für BSG-Urteile: Primär chronisch progrediente MS (19.3.2002-B 1 KR 37/00 R, Sandoglobin), Sekundär chronische, schubförmige MS (27.3.2007 - B 1 KR 17/06 R Polyglobin), Restless legs (26.9.2006 - B 1 KR 14/06 R Cabaseril), MAD-Mangel (4.4.2006 - B 1 KR 12/04 R, D-Ribose), Chronisches Schmerzsyndrom bei Querschnittslähmung (27.3.2007 - B 1 KR 30/06 R Dronabinol)
- [7] Beispiele: BSG-Urteil vom 4.4.2006 (B 1 KR 7/05 R, Tomudex), BSG-Urteil vom 26.09.2006 (B 1 KR 14/06 R, Cabaseril), BSG-Urteil vom 26.09.2006 (B 1 KR 1/06 R, Ilomedin)
- [8] Beispiele für BSG-Urteile: Pulmonale Hypertonie Grad IV (26.9.2006 B 1 KR 1/06 R, Ilomedin), metastasierendes Colon Ca (4.4.2006 – B 1 KR 7/05 R, Tomudex), Eileiter-Karzinom mit Lebermetastasen (27.3.2007 B 1 KR 17/06 R, Polyglobin)
- [9] Internet-Seite (4/2012) der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften AWMF: www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html