Off-Label-Use

Makulaödem bei Uveitis – Welche Therapie ist die Richtige? Eine juristische Betrachtung

Off-Label-Use der VEGF-Inhibitoren Lucentis® und Avastin®, wie von zwei Fachgesellschaften und dem Berufsverband empfohlen, oder doch Verordnung des neu und einzigen zugelassenen Arzneimittels Ozurdex®? Die Frage nach dem richtigen Verordnungsverhalten bei der Behandlung des Makulaödems bei posteriorer Uveitis müssen sich Augenärzte derzeit stellen.

Ausgangssituation

Entwickelt ein Patient im Rahmen einer Uveitis ein zystoides Makulaödem, ist sein Visus stark bedroht. Bisher gab es für die intraviterale Behandlung dieser Erkrankung nur Arzneimittel ohne rechtliche Zulassung für diese Indikation. So wurden z. B. die Arzneimittel Lucentis® (Ranibizumab) und Avastin® (Beacizumab) im Wege des Off-Label-Use angewendet. Lucentis® ist zwar für die Therapie der feuchten Makuladegeneration und des diabetischen Makulaödems zugelassen, nicht aber bei Uveitis; Avastin® hingegen ist nur in der Onkologie zugelassen, nicht aber bei Augenkrankheiten. Off-Label-Use bedeutet, dass ein Medikament jenseits des angegebenen bzw. zugelassenen Anwendungsbereichs verordnet wird. Eine Erstattung dieser Kosten durch die gesetzliche Krankenversicherung erfolgt dabei i. d. R. nur unter engen Voraussetzungen.

Voraussetzungen für Kostenübernahme bei Off-Label-Use

Bereits im Jahr 2002 hatte das Bundessozialgericht (BSG, 19.03.2002 – B 1 KR 37/00 R) entschieden, dass eine Off-Label-Verordnung möglich ist, wenn eine schwerwiegende Krankheit vorliegt, für die es kein zugelassenes Arzneimittel gibt. Darüber hinaus bedarf es während und außerhalb eines arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens einer gleichen Qualität der wissenschaftlichen Erkenntnisse über Nutzen und Risiken des Mittels (BSG, 26. 9. 2006, B 1 KR 1/06 R). Es muss also einerseits ein anders nicht zu befriedigender Bedarf an der Arzneimitteltherapie bestehen, andererseits aber die therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Behandlung hinreichend belegt sein. Das ist nach der Rechtsprechung insbesondere dann der Fall, wenn eine erweiterte Zulassung bereits beantragt wurde, die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III veröffentlicht sind und diese eine klinisch relevante Wirksamkeit / Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen. Die Voraussetzungen können auch erfüllt sein bei einer Veröffentlichung von außerhalb des Zulassungsverfahrens gewonnener Erkenntnisse, die über Qualität und Wirksamkeit zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen besteht.

Ungeklärte Fragen

Alle der genannten Voraussetzungen des BSG werfen Fragen auf.

- Es ist nicht abschließend geklärt, was als schwerwiegende Erkrankung anzusehen ist.
- Offen ist auch, ob die Voraussetzung für Off-Label, dass keine andere (zugelassene) Therapiemöglichkeit bestehen darf, auch gilt, wenn das zugelassene Präparat keinen gleichwertigen Wirkungsgrad aufweist oder mehr Risiken durch schädliche Nebenwirkungen birgt.

Neuzulassung

Gerade das letzte Kriterium sorgt nach der Zulassung des Präparats Ozurdex® für Unsicherheit. Im Sommer 2011 hat sich die Sachlage bei der Therapie der Uveitis insofern geändert, als dass das Anwendungsgebiet des Dexamethason-Implantats Ozurdex® hierauf erweitert worden ist. Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat für das Präparat die Zulassung bei nicht infektiöser Uveitis erteilt. Es gibt damit nun ein zugelassenes Medikament bei dieser Indikation, sodass die Voraussetzung für eine Off-Label-Verordnung theoretisch weggefallen sein dürfte. Diese Auffassung teilen die Deutsche Retinologische Gesellschaft (RG), die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) allerdings nicht.

Standpunkte der Gesellschaften

Ozurdex® erst nach Therapieversagen von Anti-VEGF

Die DOG, die RG und der BVAsetzen sich in einer Stellungnahme vom 29.09.2011 wegen eines günstigeren Nebenwirkungsprofils weiterhin für einen Off-Label-Use von Lucentis® bzw. Avastin® zur Therapie der Uveitis ein. Das für diese Indikation offiziell zugelassene Dexamethason-Implantat Ozurdex® empfiehlt die Stellungnahme erst, wenn die früheren Versuche mit Anti-VEGF nicht ausreichen.

Off-Label aus Sicht des vfa

Aussagen des vfa (Verband der deutschen Arzneimittelhersteller) aus einem Positionspapier vom Dezember 2010 stärken die Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften. Der vfa vertritt die Auffassung, dass eine Off-Label-Behandlung möglich und unter bestimmten Voraussetzungen auch unverzichtbar ist, d. h. sobald es für den Patienten keine andere Therapieform gibt, die ihm zugemutet werden kann: „Auch wenn andere Therapien – theoretisch – zur Verfügung stehen, brauchen diese nicht für den Patienten zumutbar sein. Schwerwiegende Nebenwirkungen, Kontraindikationen bzw. ein hoher apperativer Aufwand von bestimmten Therapien können dazuführen, dass diese praktisch nicht verfügbar sind." Daher hält der vfa das Verfügbarkeitskriterium für für „praxisnah und auf den individuellen Behandlungsfall ausgerichtet".

Off-Label-Use: „Bestimmungsgemäßer Gebrauch"?

Unter Voraussetzung des „bestimmungsgemäßen Gebrauchs" bekennen sich die pharmazeutischen Unternehmen nach Arzneimittelgesetz §§84 ff. zur arzneimittelrechtlichen Haftung, dies gilt laut vfa unter Umständen auch beim Off-Label-Use. Was bestimmungsgemäßer Gebrauch ist richte sich zwar „in erster Linie nach den vom pharmazeutischen Unternehmen angegebenen und von der Zulassungsbehörde akzeptierten Indikationenen", Kontraindikationen, etc. Maßgeblich hierbei sei aber auch, dass der Stand des jeweils aktuellen medizinischen Wissens nicht dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Zulassung entsprechen muss. Daher räumt auch der vfa ein, dass „unter bestimmten Umständen aufgrund der Erkenntnis der medizinischen Wissenschaft auch ein vom pharmazeutischen Hersteller bei der Zulassung nicht vorgesehener Gebrauch eines Arzneimittels sachgerecht" sein kann. Auch wenn sich im vorliegenden Fall im Zweifel drüber streiten lässt, ob es sich beim Off-Label-Use der VEGF-Inhibitoren zur Therapie eines Uveitis-bedingten Makulaödems um einen „bestimmungsgemäßen Gebrauch" handelt. So ist es für den behandelnden Arzt doch gut zu wissen, dass sich sachgemäße Therapie – als Maßstab sowohl für die Haftpflicht als auch die Versicherungsdeckung – und eine fehlende Zulassung auch nach Ansicht des vfa nicht generell ausschließen.

Fazit

Möchte ein Augenarzt seinem Patienten potenzielle Nebenwirkungen eines zugelassenen Präparats nicht zumuten, gestattet ihm seine Therapiefreiheit, bei entsprechender Aufklärung und Einverständniserklärung des Patienten, ein Off-Label-Präparat zu verabreichen. Ob eine Krankenkasse die von den ophthalmologischen Fachgesellschaften empfohlene Off-Label-Therapie mit VEGF-Inhibitoren beim Uveitis-bedingten Makulaödem erstattet, sollte der Augenarzt zunächst mit der Krankenkasse klären. Im Ablehnungsfall kann der Arzt dem Patienten ein Privatrezept anbieten. Ob die VEGF-Inhibitoren die Kriterien des BSG (19.03.2002; B 1 KR 37/00 R) für ein erstattungsfähiges Off-Label-Präparat erfüllen und damit auch die Erstattung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen gewährleisten, müsste künftig die Expertenkomission „Off Label" des BfArM entscheiden. Diese nach dem BSG-Urteil eingerichteten Institutionen sollen dafür sorgen, dass frühzeitig innovative Arzneimitteltherapien entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Verfügung stehen. Die Expertengruppen stellen fest, in welchen Fällen für die Behandlung von schweren Krankheiten Off-Label-Anwendungen infrage kommen. Die Expertengruppe wurde bereits für die Onkologie u.a. Fachbereich eingerichtet. Die Expertengruppe für den Bereich Ophthalmologie ist ebenfalls aufgestellt und soll ab dem 1. Januar 2012 tätig werden.

RA Dr. Ralph Steinbrück, Fachanwalt für Medizinrecht und Wirtschaftsmediator, und RÄ Anna Brix, Fachanwältin für Me dizinrecht, Rechtsanwälte Ulsenheimer und Friederich, München

Korrespondenz: steinbrueck@uls-frie.de