PAUL-MARTINI-STIFTUNG

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 27.Oktober 2006 in Würzburg

im Rahmen des 8. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie

„Off-Label-Use-Problematik: Stand und Ausblick"

Dieses Satellitensymposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) fand traditionell im Rahmen des Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie in Würzburg statt. **Prof. Stefanie Bode-Böger** als Vertreterin der Akademia und **Prof. Torsten Strohmeyer**/GSK für die PMS bzw. für die pharmazeutische Industrie führten durch das Symposium mit etwa 100 Teilnehmern.

Zunächst stellte **Dr. Rainer Hess**/G-BA die Situation bezüglich Off-Label-Use aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dar. Dabei bestätigte er die Aussage von Prof. Bode-Böger, dass das Thema Off-Label-Use einer unendlichen Geschichte gleichkomme. Ein Hauptproblem dabei sei sicher, dass der Arzt immer den individuellen Patienten im konkreten Einzelfall sehen würde und der G-BA immer die Allgemeinheit bei seinen Entscheidungen in Betracht ziehen müsste. Dies sei ein möglicher Ansatzpunkt für Konflikte, den man auch nicht so einfach ausräumen könne.

Er verwies darauf, dass es auch in der gesetzlichen Grundlage einen solchen Konflikt gebe. So sei laut den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes (AMG) die Abgabe von Arzneimitteln nicht an die zugelassene Indikation gebunden, laut Sozialgesetzbuch V (SGB V) ist die Erstattung aber eben genau an diese zugelassene Indikation gebunden. Im Endeffekt ist der Arzt aber dann derjenige, der für diese Fälle, in denen die Erstattung umstritten ist, in Regress genommen wird. Dies sei für Ärzte und Patienten eine schwierige Situation.

Laut § 35b Abs. 3 SGB V soll der G-BA im Bereich des Off-Label-Use Richtlinien erstellen, in welchen Fällen eine Erstattung aus Sicht des G-BA als möglich erachtet wird. In diesem Zusammenhang sieht Dr. Hess aber auch die pharmazeutische Industrie in der Pflicht. Diese müsse versuchen auch in solchen Fällen Wirksamkeitsnachweise zu liefern bzw. Studiendaten vorzulegen, wenn es entsprechende Erfahrungen geben sollte.

Weiterhin verwies er auf die Arbeit der 3 Expertengruppen – Onkologie, Infektiologie, Neurologie/Psychiatrie - beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zum Thema Off-Label-Use. Diese Expertengruppen

werden auf Anfrage des G-BA oder des Bundesgesundheitsministerium (BMG) tätig und erstellen eine Bewertung. Über dieser Bewertung entscheidet dann der G-BA und stimmt ggf. einer Erstattung zu. Der von der Entscheidung des G-BA über die Erstattungsfähigkeit eines Produktes im Off-Label-Use betroffene pharmazeutische Unternehmer sollte, der Entscheidung zustimmen. Damit ist er dann aber auch in der Haftungspflicht, da mit einer solchen Entscheidung auch die bestimmungsgemäße Anwendung seines Produktes ausgedehnt werde. Stimmt ein Hersteller nicht zu, dann ist auch kein Off-Label-Use mit diesem Produkt möglich. Die Arbeit der Expertengruppen verläuft nach den bisherigen Erfahrungen sehr langsam. Generell ist dieser Mechanismus aber ein gangbarer Weg im Bereich Off-Label-Use.

Die Entscheidungen des G-BA über den Off-Label-Use hängen nur von der Datenlage zu einem Produkt ab. Könne ein Zusatznutzen belegt werden, dann würde sich der G-BA „nicht sperren", eine entsprechende Empfehlung zu unterstützen. Auch sei eine negative Bewertung des G-BA über ein Produkt nicht absolut zu sehen. Der Patient könnte im Einzelfall dieses Präparat trotzdem bekommen. Hier sei dann aber der Medizinische Dienst der Krankenkassen in der Pflicht zur Entscheidung im Einzelfall. Abschließend verwies er noch auf die Entscheidung des Bundesverfassungsgerichtes vom 06.12.2005. Darin hatte das Bundesverfassungsgericht die enge Auslegung der Regelungen zur Erstattungspflicht bei neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (§ 135 SGB V) durch das BSG kritisiert und entschieden, dass Versicherte in besonderen Ausnahmesituationen das Recht haben, sich auf Kosten der gesetzliche Krankenversicherung auch mit nicht allgemein anerkannten Methoden ärztlich behandeln zu lassen. Dieses Urteil hat auch Auswirkungen auf den Bereich Off-Label-Use und wird entsprechend von den Krankenkassen berücksichtigt.

Prof. Susanne Krege/Klinikum Essen stellte die Situation aus Sicht einer praktisch tätigen Ärztin dar. Sie bestätigte die existierenden, vielfältigen juristischen Möglichkeiten, die einem Patienten offen stehen würden, um eine entsprechende Behandlung auch auf Kosten der GKV in Anspruch zu nehmen. Für den überwiegenden Teil der Patienten seien diese Möglichkeiten aber nur schwer zu durchschauen und zu verstehen. Auch würde es vielen Patienten an der notwendigen Durchsetzungsfähigkeit fehlen, da diese sich eher um ihre Krankheit und die direkten Auswirkungen kümmern müssten. Viele Patienten geben daher den Kampf um eine adäquate Behandlung bzw. eine Erstattung durch die Krankenkassen schnell auf.

Auch sie sieht einen Widerspruch zwischen gesetzlichen Pflichten der gesetzlichen Krankenversicherung und der Verpflichtung der Ärzte, einen Patienten angemessen zu behandeln. Würde ein Arzt seiner ethischen Verpflichtung nachkommen und einen Patienten entsprechend dem behandeln, was ihm zur Verfügung steht, würde er später von der gesetzlichen Krankenversicherung genau dafür in Regress genommen – eine unhaltbare Situation.

Weiterhin schilderte sie Beispiele für den Off-Label-Use im Bereich der urologischen Onkologie – Carboplatin, Paclitaxel, Bleomycin etc. – die zeigen, dass der Off-Label-Use einen breiten Raum in den Behandlungsschemata von Onkologen einnehmen würde. Die Off-Label-Use-Problematik sei erst in den letzten 10 Jahren öffentlich thematisiert worden, also in einem Zeitraum, in dem die gesetzliche Krankenversicherung in Schwierigkeiten habe. Wichtiger als die Erstattungsfrage sei aus ihrer Sicht beim Off-Label-Use aber die Anwendungssicherheit beim Patienten. Hier sieht sie die pharmazeutische Industrie in der Pflicht, ihre Zulassungen nicht aus Gründen eines Haftungsausschlusses möglichst eng zu fassen. Die Industrie sollte auf die Möglichkeit einer Anwendung eines Produktes im Off-Label-Use schnell mit relevanten Studien und einer möglichen Zulassungserweiterung reagieren. In diesem Zusammenhang seien derzeit vor allem wissenschaftlich getriebene Studien (IITs) von besonderer Bedeutung, die viele Fragestellungen in diesem Umfeld angehen. Dieses Instrument müsste daher eine bessere Anerkennung erhalten.

Zur Arbeit der Expertengruppen beim BfArM berichtet sie aus eigenen Erfahrungen. Sie kritisierte, dass nur das BMG oder der G-BA Aufträge erteilen dürfte, der thematische Input von Experten aber nicht erwünscht sei. Auch die finanzielle Ausstattung sei nicht ausreichend bemessen; so könnten derzeit nur 3 bis 4 Aufträge pro Jahr abgearbeitet werden, obwohl 21 Aufträge vorliegen. Dies sei nicht haltbar, ebenso wie die Tatsache, dass innovative Substanzen und Behandlungsansätze dort bisher nicht berücksichtigt würden. Hier bestehe immenser Verbesserungsbedarf.

Die Sicht der gesetzlichen Krankenkassen konnte nicht in Erfahrung gebracht werden, da deren Vertreter seine Zusage als Referent nicht einhalten konnte.

Abschließend legte **Prof. Wolfgang Meyer-Sabellek**/AstraZeneca die Sicht der pharmazeutischen Industrie zum Thema Off-Label-Use dar. Dabei gab er einleitend einen detaillierten Einblick in die generelle Pharmaökonomie. Derzeit liegen die Entwicklungskosten eines neuen Arzneimittels bei etwa 900 Mio. Euro und nur eine von fünf Substanzen, die die klinische Entwicklung erreichen würde, könnte später Marktreife erlangen. Auch die Entwicklungszeiten würden immer länger und liegen derzeit bei etwa 12 Jahren. Zeitgleich steigen die Zulassungsanforderungen, die Konkurrenz sei einem immer „auf den Fersen", und daher würden die Chancen sinken, dass ein Produkt später seine Entwicklungskosten einspielen könnte. Dabei widersprach er der Darstellung von Prof. Krege, denn die Industrie habe kaum eine Möglichkeit, ihre Zulassungen in einem breiten Bereich aufzustellen; dies sei zeitlich, finanziell und zulassungstechnisch nicht machbar.

Auch er erläuterte konkrete Beispiele für den Off-Label-Use in den Bereichen Onkologie und Psychiatrie. Neben dem Off-Label-Use verwies er noch auf andere Problemfelder, wie dem Compassionate Use und den Expanded

Access Programmen, die in einem ähnlichen Bereich angesiedelt seien. Auch der Einzelimport von in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimitteln wurde erörtert.

Als Fazit des Symposiums wurde von allen Teilnehmern bestätigt, dass der Off-Label-Use medizinisch erforderlich, aber schwierig zu bewerten sei. Er sei wichtig für die adäquate Versorgung von Patienten, aber für die gesetzliche Krankenkasse schwierig zu organisieren, vor allem im Hinblick auf deren schwierige finanzielle Lage. Trotzdem sei der Off-Label-Use auch für die Erweiterung des Kenntnisstandes für den Arzt, aber auch die pharmazeutische Industrie von herausragender Bedeutung. Es sollten transparente Bewertungskriterien für den Off-Label-Use aufgestellt werden, das Expertengremium beim BfArM sollte besser und sachgerechter aufgestellt werden und für den Patienten müssten gangbare Wege geschaffen werden, damit alle Beteiligte den Off-Label-Use nicht mehr als Problem, sondern als Chance anerkennen könnten.

Zum Abschluss des Satellitensymposium der PMS wurde der von der PMS unterstützte und mit 2.500 Euro dotierte Hans J. Dengler Preis für Klinische Pharmakologie an Frau Karin Maria Thelen, Abteilung für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinik Bonn, für ihre Arbeit: „Einfluss von Statinen auf den periphären und zentralen Cholesterinmetabolismus" verliehen. Hans J. Dengler war in den Jahren 1987 bis 1997 wissenschaftlicher Berater der PMS.