

Merkblatt: Off-Label-Use

Was ist bei Arzneimittelverordnungen im Off-Label-Use zu beachten?

Für die Kostenübernahme von zulassungsüberschreitend eingesetzten Fertigarzneimitteln bestehen komplexe Regelungen im Leistungsrecht. Die verordnenden Ärzte stehen im Konflikt zwischen notwendiger Patientenversorgung und drohender Nachforderung (Regress). Im Folgenden soll zu wesentlichen leistungsrechtlichen und haftungsrechtlichen Aspekten Stellung genommen werden. Der Text ist in Abstimmung mit den Landesverbänden der Krankenkassen und dem Medizinischen Dienst Baden-Württemberg entstanden.

Ein Off-Label-Use liegt vor, wenn ein Arzneimittel verordnet wird, das für das betreffende **Anwendungsgebiet** (Indikation, Patientengruppe) nicht zugelassen ist oder dessen Einsatz von den Bestimmungen in der aktuellen Fachinformation des pharmazeutischen Unternehmers abweicht, z. B. hinsichtlich **Mindest-/Höchstdosis, Anwendungshäufigkeit, Therapiedauer** oder **vorgeschriebener Vor- oder Begleittherapie**.

In der vertragsärztlichen Versorgung kann es in Einzelfällen erforderlich sein, Arzneimittel im Off-Label-Use zu verordnen. Der verordnende Arzt steht dann im Konflikt zwischen einer notwendigen Versorgung des Patienten und einem möglichen Nachforderungsrisiko, denn bei nicht genehmigten Off-Label-Verordnungen können Krankenkassen einen Prüfantrag stellen.

Bitte beachten Sie:

- Eine Krankenhaus- oder Facharzttempfehlung oder eine Verordnung im Vertretungsfall stellen allein keine Begründung für eine Off-Label-Verordnung ohne Genehmigung dar.
- Achten Sie darauf, dass bei der **In-Label**-Verordnung eines Arzneimittels in der Abrechnung und in der Patientendokumentation immer die entsprechende Diagnose kodiert ist. Denn anderenfalls kommt es zu Off-Label-Prüfanträgen, obwohl das Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt wurde, es sich also nicht um einen Off-Label-Use handelt.

Checkliste: Verordnungen von Arzneimitteln im Off-Label-Use

- Informieren Sie sich über die konkrete Zulassung des Arzneimittels hinsichtlich Indikation, Patientengruppe, Mindest-/Höchstdosis, Anwendungshäufigkeit, Therapiedauer und vorgeschriebener Vor- oder Begleittherapie.
- Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) listet in Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) die Arzneimittel auf, die im Off-Label-Use für die dort genannten Indikationen ohne Antragstellung verordnungsfähig sind. Hierbei ist im Besonderen zu beachten, welche pharmazeutischen Unternehmer (Hersteller) diesem Off-Label-Use zugestimmt haben.
- Auch Arzneimittel, die dort nicht aufgeführt sind, können – bei kumulativer Erfüllung der im Folgenden genannten Kriterien des Bundessozialgerichts (BSG) – off-label zulasten der GKV verordnet werden. In solchen Fällen sollte **vorab** ein Kostenübernahmeantrag des Patienten zusammen mit Ihrer medizinischen Begründung (siehe „Arztfragebogen“) an die Krankenkasse gerichtet werden.
- Einen Vordruck für den Off-Label-Antrag an die Krankenkasse finden Sie auf der Homepage der KVBW: <https://www.kvbawue.de/pdf744>
- Wird der Kostenübernahmeantrag von der Krankenkasse nicht genehmigt, können Sie ein Privatrezept im Sinne einer Selbstzahlerleistung ausstellen. Ein Kassenrezept sollte in diesen Fällen nicht mehr ausgestellt werden.
- Beachten Sie beim Off-Label-Einsatz eines Medikamentes, dass die Herstellerhaftung grundsätzlich entfällt – der verordnende Arzt haftet in vollem Umfang für eventuelle Schäden. Wir empfehlen deshalb eine erweiterte Aufklärung des Patienten, die über die bekannten Nebenwirkungen und Risiken hinausgeht, und deren sorgfältige Dokumentation. (Eine erweiterte Aufklärung kann entfallen, wenn der pharmazeutische Unternehmer der Haftungsübernahme gemäß Anlage VI Teil A AM-RL zugestimmt hat.)
- Bitte beachten Sie, dass das Haftungsrisiko unabhängig davon ist, ob eine Off-Label-Verordnung zulasten der GKV oder zulasten des Versicherten (privat) erfolgt.

Haftungsrechtliche Aspekte

Nach dem Arzneimittelrecht ist die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung nicht verboten. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) konstatiert auf seiner Website bezüglich „*Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use)*“ ausdrücklich: „*Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt.*“ [1] (Zum Leistungsrecht [siehe unten] führt der G-BA aus, dass „*ein Off-Label-Use jedoch nur in Ausnahmefällen*“ eine Leistung der GKV sei [1].)

In Fachliteratur und Leitlinien kann es vorkommen, dass Arzneimittel im zulassungsüberschreitenden Einsatz (Off-Label-Use) empfohlen werden (wobei AWMF und ÄZQ dies zu vermeiden versuchen und bei Benennung von Arzneimitteln im Off-Label-Use darauf hinweisen). Hintergrund ist unter anderem, dass der medizinische Fortschritt den vergleichsweise trägen Zulassungsverfahren oft deutlich voraus ist und pharmazeutische Unternehmer häufig kein Interesse an der Durchführung von zusätzlichen Zulassungsstudien für weitere Indikationen haben – insbesondere nach Ablauf des Patentschutzes.

In manchen Situationen kann man zur Off-Label-Verordnung geradezu gezwungen sein. Bemerkenswert hierzu ist der Fall eines zweijährigen 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?

Treten unter bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels tödliche oder gesundheitlich erhebliche Schäden auf, haftet gemäß § 84 Absatz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) der pharmazeutische Unternehmer [3]. Dies gilt dann, 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.“

Bei Off-Label-Einsatz entfällt diese Herstellerhaftung, sodass der verordnende Arzt in vollem Umfang für eventuelle Schäden haftet (Ausnahmen betreffen Arzneimittel, bei denen laut G-BA einzelne Hersteller die Haftung übernehmen, siehe Abschnitt „Unter welchen Bedingungen können Arzneimittel off-label zulasten der GKV verordnet werden?“ auf Seite 4). Eine umfassende, gründliche Aufklärung der Patienten zum möglichen Nutzen und möglichen Risiken des Off-Label-Use, deren Zustimmung zum Einsatz des Medikamentes und eine lückenlose Behandlungsdokumentation durch den Arzt sind in jedem Fall unerlässlich. Die ohnehin bestehende ärztliche Pflicht zur Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Risiken ist somit erweitert. Wir empfehlen, diese erweiterte Aufklärung in der Patientenakte zu dokumentieren.

Studiendaten zeigen, dass die UAW-Inzidenz bei Off-Label-Einsatz signifikant höher liegt als bei zulassungskonform angewandter Medikation [4, 5].

Leistungsrechtliche Aspekte in der gesetzlichen Krankenversicherung

Unter welchen Bedingungen können Arzneimittel off-label zulasten der GKV 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 Absatz 1 SGB V) [6]. Andererseits müssen die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein. Sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten (§ 12 Absatz 1 SGB V) [6].

Bei einer zulassungskonformen Verordnung können die verordnenden Ärzte in aller Regel von einem Mindeststandard an Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels ausgehen, da dies durch die Zulassungsbehörde geprüft wurde. Bei einer Off-Label-Verordnung fehlt jedoch dieser Nachweis von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Im Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 19.03.2002 (Az.: B 1 KR 37/00 R, „Sandoglobin“) wurden Defizite des Leistungsrechts moniert [7]: Einerseits kann auf den Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln nicht verzichtet werden, 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 medizinisch notwendige und zweckmäßige Arzneimittelanwendungen vertragsärztlich eingesetzt werden konnten.

In der Folge wurde das SGB V geändert (Einführung § 35c), ebenso die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) durch Einführung von Abschnitt K („Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)“) [8]: Nach positiver Bewertung eines Arzneimittels für eine nicht zugelassene Indikation durch eine Expertengruppe, Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers und entsprechender Übernahme durch den G-BA in Anlage VI Teil A AM-RL ist die Off-Label-Verordnung zulasten der GKV zulässig [9]. Beispiele sind Carboplatin bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in der Kombinationstherapie oder Lamotrigin bei zentralem neuropathischen Schmerz nach Schlaganfall. Voraussetzung ist die Übernahme der Herstellerhaftung des pharmazeutischen Unternehmers.

Im Teil B der Anlage VI hingegen werden Wirkstoffe bei bestimmten Off-Label-Indikationen aufgeführt, die nicht ordnungsfähig sind.

Da der Umfang des leistungsrechtlich genehmigten Off-Label-Use (Teil A) jedoch sehr gering ist im Verhältnis zu den zahlreichen, in der medizinischen Anwendung anfallenden Off-Label-Verordnungen, hat die oben genannte Regelung die Problematik nur unwesentlich entschärft.

Können auch Arzneimittel off-label zulasten der GKV eingesetzt werden, die vom G-BA nicht positiv bewertet wurden?

Ja, solche Verordnungen zulasten der GKV sind prinzipiell möglich, allerdings nur unter bestimmten Bedingungen. In der AM-RL findet sich hierzu unter den oben genannten Regelungen zum Off-Label-Use in Abschnitt K der Hinweis: „Für nicht in dieser Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Verordnungsfähigkeit im Einzelfall unberührt.“ [8]

Im oben genannten BSG-Urteil vom 19.03.2002 (Az.: B 1 KR 37/00 R, „Sandoglobin“) [7] wurden folgende enge Voraussetzungen definiert, unter denen eine Leistungspflicht der GKV für Arzneimittel im Off-Label-Use ausnahmsweise besteht:

1. Es handelt sich um eine „*schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung*“ (Beispiele nach BSG-Rechtsprechung [7]: Primär chronisch-progrediente MS, sekundär-chronische schubförmige MS, Restless-Legs-Syndrom, chronisches Schmerzsyndrom bei Querschnittslähmung).
2. Für diese Erkrankung ist „*keine andere Therapie verfügbar*“.

3. 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
- die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und hierzu eine kontrollierte klinische Phase-III-Studie veröffentlicht ist, die die klinisch relevante Wirksamkeit bzw. den Nutzen bei vertretbaren Risiken belegt
- oder
- außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse „zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen“ zu Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels im neuen Anwendungsgebiet zulassen, aufgrund derer „in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen“ besteht.

Da diese Kriterien **sämtlich erfüllt sein müssen**, ist die Hürde insbesondere aufgrund der hohen Anforderungen des BSG an die Evidenzlage beträchtlich.

Darüber hinaus können Arzneimittel im Off-Label-Use zulasten der GKV verordnet werden, wenn die folgenden, in der Rechtsprechung von BSG und Bundesverfassungsgericht (BVerfG) definierten Ausnahmen vorliegen:

- **Aufgrund ihrer Seltenheit nicht erforschbare (singuläre) Erkrankungen**

Im BSG-Urteil vom 19.10.2004 (Az.: B 1 KR 27/02 R, „Visudyne“) [10] wurde dargestellt, dass die Behandlung von Erkrankungen, die aufgrund ihrer Seltenheit nicht systematisch erforscht oder behandelt werden können, nicht durch den G-BA geregelt werden kann. In dem verhandelten Fall lag ein Aderhautdefekt bei einer 6-jährigen Patientin vor, wie er ansonsten weltweit nicht beschrieben war.

Im BSG-Urteil vom 03.07.2012 (Az.: B 1 KR 25/11 R) [11] wurde diese Rechtsprechung aufrechterhalten und präzisiert: „Allein geringe Patientenzahlen stehen einer wissenschaftlichen Erforschung nicht entgegen, wenn etwa die Ähnlichkeit zu weit verbreiteten Erkrankungen eine wissenschaftliche Erforschung ermöglicht.“

- **Akut lebensbedrohliche Erkrankungen**

Im BVerfG-Beschluss vom 06.12.2005 (Az.: 1 BvR 347/98, „Nikolaus-Beschluss“) [12] wurde die Einschränkung von therapeutischen Methoden durch die GKV limitiert. Dies wurde in der nachfolgenden BSG-Rechtsprechung aufgenommen und unter anderem die Übertragbarkeit dieses Urteils auf die Arzneimittelversorgung bestätigt [13].

Wesentliche Grundsätze dieser Rechtsprechung wurden am 20.12.2011 mit Einfügung des § 2 Absatz 1a in das SGB V neu aufgenommen. Hiernach können Versicherte auch Leistungen beanspruchen, die nicht dem Qualitätsgebot (gemäß § 2 Absatz 1 Satz 3) entsprechen, wenn

- eine „lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche“* oder „zumindest wertungsmäßig vergleichbare“** Erkrankung besteht,
- „für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht“,
- „wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“ [6]

* Im BSG-Urteil vom 20.03.2018 (Az.: B 1 KR 4/17 R) [14] wurden die Voraussetzungen zur Feststellung einer „lebensbedrohlichen Erkrankung“ im Sinne von § 2 Absatz 1a SGB V wie folgt zusammengefasst (Rdnr. 21):

- Eintritt des Todes „innerhalb eines kürzeren, überschaubaren Zeitraums mit großer Wahrscheinlichkeit“
- mit dadurch hervorgerufener „notstandsähnlicher Situation“
- trotz Behandlung „mit vom Leistungskatalog der GKV regulär umfassten Mitteln“.

Hierbei muss die notstandsähnliche Situation „nach den konkreten Umständen“ des Falles vorliegen. „Ein nur allgemeines, mit einer Erkrankung verbundenes Risiko eines lebensgefährlichen Verlaufs genügt hierfür nicht.“

** Zur Definition einer „zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung“ gemäß § 2 Absatz 1a SGB V ist das BSG-Urteil vom 14.12.2006 (Az.: B 1 KR 12/06 R, „Mnesis“) [15] von Bedeutung, in dem der

„nicht kompensierbare Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion“ als gleichzustellende Erkrankung erwähnt wird.

Konkret wurden in der bisherigen BSG-Rechtsprechung lediglich Erblindung [11, 16] und Tetraplegie [17] als eventuell gleichzustellende Erkrankungen aufgeführt.

Sonderfall: Off-Label-Use bei zurückgenommener, widerrufenen oder abgelehnter Zulassung

Einen Sonderfall stellen die versagte Zulassung eines Arzneimittels bzw. einer Arzneimittelanwendung oder die zurückgenommene, widerrufenen oder ruhend gestellte Zulassung durch die Zulassungsbehörden BfArM, PEI oder EMA dar. Dann läge bei Anwendung ein Verstoß gegen das in der Arzneimitteltherapie vorgreifliche Arzneimittelgesetz vor. Wegen dieses Straf- oder Ordnungswidrigkeitentatbestands scheidet eine Kostenübernahme durch die GKV praktisch aus. Auch ist aus Haftungsgründen von einer Off-Label-Verordnung des betroffenen Arzneimittels dringend abzuraten, da bei diesen Arzneimitteln oftmals erhebliche Zweifel an der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen.

Beispiel: Bei Tolperison-haltigen Arzneimitteln (z. B. Mydocalm®) wurde 2013 die Indikation „muskuloskelettale Erkrankungen des Bewegungsapparates“ widerrufen. Seitdem ist das Arzneimittel nur zur symptomatischen Behandlung von Spastizität nach Schlaganfall verordnungsfähig.

Einer förmlichen Ablehnung eines Zulassungsantrags entspricht es auch, wenn der pharmazeutische Unternehmer seinen Zulassungsantrag aufgrund der negativen Beurteilung durch die Zulassungsbehörde zurückzieht und nicht weiterverfolgt.

Beispiel: Bei Bevacizumab (Avastin®) hat der Ständige Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) ein im Ergebnis ablehnendes Gutachten für die Indikation „rezidivierendes Glioblastom“ erstellt, woraufhin der pharmazeutische Unternehmer seinen bei der EMA gestellten Antrag auf Zulassungserweiterung nicht weiterverfolgt hat (vgl. BSG-Urteil vom 13.12.2016, Az.: B 1 KR 10/16 R [18]).

Welche Konsequenzen hat eine Off-Label-Verordnung von Arzneimitteln, wenn die oben genannten Bedingungen nicht erfüllt sind?

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

So stellen Krankenkassen immer wieder Einzelfallprüfanträge für Arzneimittel, die zur Behandlung der betreffenden Erkrankung nicht zugelassen sind oder deren Einsatz von den Bestimmungen in der aktuellen Fachinformation des pharmazeutischen Unternehmers beispielsweise hinsichtlich Mindest-/Höchstdosis, Anwendungshäufigkeit, Patientengruppe oder Darreichungsform abweicht.

Die Krankenkassen stellen beispielsweise Einzelfallprüfanträge bei Verordnung von **Versatis®** Pflaster (Lidocain) ohne Vorliegen einer vorangegangenen Herpes-zoster-Infektion. Das Arzneimittel ist ausschließlich zugelassen zur Linderung der Symptome von neuropathischen Schmerzen nach einer Herpes-zoster-Infektion (Post-Zoster-Neuralgie) bei Erwachsenen. Dennoch wird es immer wieder auch zur Behandlung neuropathischer (oder anderer) Schmerzen verordnet, die nicht im Zusammenhang mit einer Post-Zoster-Neuralgie stehen. Dies stellt einen Off-Label-Use dar.

Daneben liegen Einzelfallprüfanträge für Arzneimittel mit den Wirkstoffen **Duloxetin** (Indikation: Belastungsharninkontinenz) und **Ibandronsäure** (Indikation: Osteoporose) vor, die nur zur Anwendung bei Frauen zugelassen sind und bei Männern einen Off-Label-Use darstellen. Weitere Prüfanträge liegen vor für Arzneimittel, die nur für bestimmte Altersgruppen zugelassen sind, wie beispielsweise **Circadin®** (Melatonin) für Patienten ab 55 Jahren, und die beim Einsatz für jüngere Patienten einen Off-Label-Use darstellen.

Ein Off-Label-Use ist auch vorhanden bei Verordnung von Arzneimitteln mit Überschreitung der zugelassenen Tageshöchstdosis, beispielsweise bei **Pregabalin** (zugelassen mit einer Tageshöchstdosis von 600 mg) oder **Tramadol** (Tageshöchstdosis 400 mg mit Ausnahmen für besondere medizinische Umstände), bei Überschreitung der Wechselfrequenz bei **Fentanylpflastern** oder Überschreitung der gesamten Therapiedauer wie in der Behandlung der Hepatitis C. Auch eine fehlende, in der Fachinformation geforderte Vor-/Begleittherapie bedingt einen Off-Label-Use. So sind beispielsweise **Abstral®**, **Actiq®** und **Effentora®** (schnell freisetzende Fentanyl-Oralia) zur Behandlung von Durchbruchschmerzen nur zugelassen für erwachsene Patienten, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Einzelfallprüfanträge zu diesen Themen sind uns bekannt.

Die Gemeinsame Prüfungseinrichtung hat in den Prüfbescheiden bisher nur in sehr seltenen Einzelfällen eine Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use in einem der oben genannten Beispiele anerkannt.

Wie kann man eine Nachforderung bei Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use vermeiden?

Zunächst sollte man auf der Website des G-BA prüfen, ob das betreffende Arzneimittel für diese Indikation in Anlage VI der AM-RL [9] als verordnungsfähig (Teil A) oder als nicht verordnungsfähig (Teil B) gelistet ist. Wenn das Arzneimittel nicht in Teil A gelistet ist, sollte auf jeden Fall geprüft werden, ob eine zugelassene Therapiealternative zur Verfügung steht. Für den raschen Überblick sind dazu häufig aktuelle Leitlinien nützlich (Beispiel: AWMF-Leitlinien [19]). Ist eine solche zugelassene Therapiealternative vorhanden und sinnvoll, sollte keine Off-Label-Verordnung ausgestellt werden.

Selbst wenn nach Ansicht des verordnenden Arztes die oben genannten Bedingungen (siehe Seite 4) vollständig erfüllt sind, sollte dennoch zur eigenen Absicherung ein Kostenübernahme-Antrag an die Krankenkasse gerichtet werden.

→ Ein Antragsformular hierfür („Dokument „Off-Label-Antrag“) finden Sie auf der Homepage der KVBW: www.kvbawue.de/pdf744. Die Gründe für die Off-Label-Verordnung sollten aus dem zugehörigen Arztfragebogen hervorgehen.

Sind die rechtlichen Kriterien erfüllt, hat der Versicherte einen Rechtsanspruch auf Leistung. Er bekommt als Antragsteller von der Krankenkasse einen Bescheid, gegen den Widerspruch bzw. Rechtsmittel möglich sind. Bei positivem Bescheid ist eine Verordnung auf Kassenrezept geboten.

Sollten die anfallenden Kosten nicht übernommen werden, kann ein Privatrezept im Sinne einer Selbstzahlerleistung ausgestellt werden.

Sowohl aus leistungsrechtlichen als auch aus haftungsrechtlichen Gründen ist eine sorgfältige Dokumentation wichtig. Die Haftungsproblematik (siehe Seite 2–3) besteht unabhängig davon, ob die Off-Label-Verordnung zulasten der GKV oder zulasten des Versicherten (privat) erfolgt.

Wie sollte man bei sofort erforderlicher Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label-Use vorgehen?

Es kann Situationen geben, in denen es medizinisch indiziert ist, die Therapie aus haftungsrechtlichen Gesichtspunkten unverzüglich zu beginnen oder fortzuführen (siehe obigen Encephalitis-Fall auf Seite 3). 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.

Ist eine kurzfristige Abstimmung mit der zuständigen Krankenkasse nicht möglich, so empfiehlt es sich unbedingt, einen schriftlichen Antrag (Dokument „Off-Label-Antrag“: www.kvbawue.de/pdf744) auf Begutachtung bei der Krankenkasse zu stellen und auf die Eilbedürftigkeit hinzuweisen.

Um Unsicherheiten bezüglich der Verordnungsfähigkeit zu vermeiden, haben die AOK Baden-Württemberg und die SVLFG erklärt, dass sie bei Beachtung der genannten Hinweise und einer korrekten und sauber dokumentierten Indikationsstellung diese Erstverordnungen auf Kassenrezept (kleine Packungsgröße nutzen!) zu ihren Lasten akzeptieren und keine Prüfanträge aufgrund des Off-Label-Use stellen werden. Bei allen anderen Krankenkassen ist ein Privatrezept auszustellen, bis die Antragsgenehmigung vorliegt.

Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Off-Label-Use – Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsbieten. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/> (Zugriff am 16.03.2023)
2. Oberlandesgericht (OLG) Köln: Urteil vom 30.05.1990 (Az.: 27 U 169/89). NRWE (Rechtsprechungsdatenbank der Gerichte in Nordrhein-Westfalen). www.justiz.nrw.de/nrwe/olgs/koeln/j1990/27_U_169_89urteil19900530.html (Zugriff am 16.03.2023)
3. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG), in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 2b des Gesetzes vom 20. Dezember 2022 (BGBl. I S. 2793). http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf (Zugriff am 16.03.2023)
4. Pratico AD, Longo L, Mansueto S et al.: Off-label use of drugs and adverse drug reactions in pediatric units: a prospective, multicenter study. *Curr Drug Saf* 2018; 13(3): 200–7
5. Egualde T, Buckeridge DL, Verma A et al.: Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med* 2016; 176(1): 55–63
6. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung, zuletzt geändert durch Artikel 6 G vom 20. Dezember 2022 (BGBl. I S. 2793). http://www.gesetze-im-internet.de/sbg_5/SGB_5.pdf (Zugriff am 16.03.2023)
7. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 19.03.2002 (Az.: B 1 KR 37/00 R, „Sandoglobin“). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=1847> (Zugriff am 16.03.2023)
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 49a (Beilage) vom 31. März 2009, in Kraft am 1. April 2009, zuletzt geändert am 6. Dezember 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 16.02.2023 B3), in Kraft getreten am 17. Februar 2023. <https://www.g-ba.de/richtlinien/3/> (Zugriff am 16.03.2023)
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 28. Oktober 2022. <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/> (Zugriff am 16.03.2023)
10. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 19.10.2004 (Az.: B 1 KR 27/02 R, „Visudyne“). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=22357> (Zugriff am 16.03.2023)
11. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 03.07.2012 (Az.: B 1 KR 25/11 R). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=154929> (Zugriff am 16.03.2023)
12. Bundesverfassungsgericht (BVerfG): Beschluss vom 06.12.2005 (Az.: 1 BvR 347/98). https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2005/12/rs20051206_1bvr034798.html (Zugriff am 22.06.2023)
13. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 04.04.2006 (Az.: B 1 KR 7/05 R, „Tomudex“). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=58149> (Zugriff am 22.06.2023)
14. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 20.03.2018 (Az.: B 1 KR 4/17 R, „Octagam“). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=200408> (Zugriff am 22.06.2023)
15. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 14.12.2006 (Az.: B 1 KR 12/06 R, „Mnesis“). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=64919> (Zugriff am 22.06.2023)
16. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 04.04.2006 (Az.: B 1 KR 12/04 R, „D-Ribose“). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=57652> (Zugriff am 22.06.2023)
17. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 07.05.2013 (Az.: B 1 KR 26/12 R, „SINR“). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=163615> (Zugriff am 22.06.2023)
18. Bundessozialgericht (BSG): Urteil vom 13.12.2016 (Az.: B 1 KR 10/16 R, „Avastin“). <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sbg/esgb/show.php?modul=esgb&id=190741> (Zugriff am 16.03.2023)
19. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Aktuelle Leitlinien. <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> (Zugriff am 16.03.2023)

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BAnz	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGBI.	Bundesgesetzblatt
BSG	Bundessozialgericht
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
MS	Multiple Sklerose
OLG	Oberlandesgericht
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SVLFG	Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung