

Lösungsansätze für die Problematik der Off-Label-Therapie mit Arzneimitteln

– zugleich eine Anmerkung zum Sandoglobulin-Urteil des BSG vom 19. 3. 2002 –

Von Christina Engelmann, Friederike Meurer und Bettina Verhasselt, Bonn*

Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Medikamenten hat sowohl in der medizinischen und juristischen Praxis als auch in der Wissenschaft bereits für intensive Diskussionen und Auseinandersetzungen gesorgt. Anlass der rechtlichen Streitigkeiten war meist die Geltendmachung von Regressforderungen der gesetzlichen Krankenkassen gegen Vertragsärzte, die Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs zur Behandlung eingesetzt hatten. Während sich Ärzte

und Patienten darauf berufen, dass insbesondere im Bereich der Onkologie und Neurologie eine angemessene Arzneimittelbehandlung oftmals nur unter Überschreitung des Zulassungsstatus des Arzneimittels möglich sei, argumentieren die Krankenkassen, dass

* Christina Engelmann, Friederike Meurer und Bettina Verhasselt sind wissenschaftliche Mitarbeiterinnen am Zentrum für Europäische Integrationsforschung der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Grundlage für eine Kostenübernahme die Anwendung im Rahmen der zugelassenen Indikation sei. Bisher gaben weder das Gesetz noch die höchstrichterliche Rechtsprechung eindeutige Regeln für die Handhabung dieses sog. „Off-Label-Use“ vor. In einer Entscheidung vom 19. März diesen Jahres hat sich das Bundessozialgericht nunmehr ausdrücklich mit der Problematik befasst. Im Folgenden sollen die Konsequenzen dieses Urteils im Zusammenhang mit der früheren Rechtsprechung beleuchtet sowie mögliche Wege zur Lösung des Problems aufgezeigt und auf ihre juristische Zulässigkeit hin untersucht werden.

I. Einleitung

Ursache für die Entstehung der Off-Label-Problematik ist die Tatsache, dass die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht generell, sondern nur für bestimmte Indikationsgebiete und Anwendungsarten erteilt wird¹. Die Reichweite der Zulassung bestimmt sich strikt nach dem vom pharmazeutischen Unternehmen gestellten Antrag². Da das Zulassungsverfahren, insbesondere die Beibringung der erforderlichen Studien und Unterlagen, einen erheblichen Arbeits-, Zeit- und Kostenaufwand verursacht, beschränken sich die Hersteller häufig auf die Beantragung einer Zulassung für die aus ihrer Sicht wichtigsten und gleichzeitig profitabelsten Indikationen³. Dementsprechend reflektiert die Zulassung nicht notwendig alle Fälle, in denen ein Arzneimittel wirksam ist. Diese Ausgangssituation hat zur Folge, dass in der medizinischen Praxis zahlreiche (zugelassene) Arzneimittel außerhalb ihres Zulassungsbereichs eingesetzt werden. So wird geschätzt, dass bis zu 60 Prozent der onkologischen Patienten mit Arzneimitteln behandelt werden, die für die entsprechende Indikation nicht zugelassen sind⁴. Die verschreibenden Mediziner berufen sich dabei auf ihre Behandlungsfreiheit und den international anerkannten medizinischen Standard⁵. Angesichts der Weigerung zahlreicher Krankenkassen, die Kosten für einen solchen Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln zu übernehmen, ist die wachsende Verunsicherung der Vertragsärzte verständlich. Diese geraten in einen scheinbar unlösbaren Konflikt: Verzichteten sie auf die Verordnung eines medizinisch indizierten Arzneimittels, drohen ihnen unter Umständen haftungs-, straf- oder disziplinarrechtliche Konsequenzen. Andererseits setzen sie sich im Fall einer entsprechenden Verordnung möglichen Regressforderungen der Krankenkassen aus⁶. Diese begründen ihre Weigerung damit, dass eine Kostenübernahme nur für einen Arzneimitteleinsatz im Rahmen der zugelassenen Indikationen rechtlich zulässig sei⁷. Auch geben sie zu bedenken, dass ein Off-Label-Use trotz medizinischer Indikation mit zahlreichen Risiken verbunden sei⁸. Zutreffend ist insofern, dass oftmals die Wirkweisen inklusive der Risiken und Nebenwirkungen einer zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung auf Grund des Mangels an Studien und sicheren Erfahrungswerten noch nicht hinreichend geklärt sind⁹. Dies gilt insbesondere für den Bereich der pädiatrischen Onkologie, in welchem bis zu 90 Prozent der Arzneimittel off-label angewandt werden, ohne dass diese Medikamente zuvor an Kindern getestet worden sind¹⁰.

Vor diesem Hintergrund ist rechtlich zu klären, welche Konsequenzen sich für die Problematik aus dem Urteil des Bundessozialgerichts vom 19. 3. 2002 ergeben. Im Anschluss ist zu überlegen, wie die auch weiterhin bestehenden Unklarheiten beseitigt werden können, um für die Patienten mehr (Rechts-)Sicherheit zu schaffen und das bestehende Risiko zu verringern.

II. Voraussetzungen für Off-Label-Verordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung

Ob – und wenn ja unter welchen Voraussetzungen – Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) abweichend von der arzneimittelrechtlichen Zulassung verordnet werden können, wurde lange kontrovers diskutiert. Die diesbezügliche Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) war unklar¹¹. Nur in dem sog. SKAT-Urteil sprach das Gericht ausdrücklich die Problematik der Off-Label-Verordnungen an, allerdings ohne abschließend eine Entscheidung zu treffen¹². Die anderen häufig zitierten Urteile betrafen den Einsatz von (noch) nicht zugelassenen Fertigarzneimitteln¹³ sowie die Verordnung von zulassungsfreien Rezepturarmitteln¹⁴. Sie ließen sich daher nicht ohne weiteres auf Off-Label-Verordnungen übertragen.

1. Das Sandoglobulin-Urteil vom 19. 3. 2002

Mit seinem Urteil vom 19. 3. 2002 betreffend die Behandlung von Multipler Sklerose mit Sandoglobulin hat das BSG nun eine klarstellende Entscheidung getroffen und Voraussetzungen für die Leistungspflicht gesetzlicher Krankenkassen im Falle zulassungsüberschreitender Arzneimittelverordnungen aufgestellt¹⁵. Dabei hat das Gericht die bereits im SKAT-Urteil angedeutete Auffassung bestätigt und deutlich gemacht, dass Off-Label-Verordnungen von Arzneimitteln grundsätzlich nicht zum Leistungsbereich der GKV gehören. Auch wurde geklärt, dass eine Anerkennung von Pharmakotherapien durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen im Rahmen der Richtlinien zur Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien) gemäß § 135 I SGB V nur bei zulassungsfreien Rezepturarmitteln möglich ist. Auf zu-

1) Siehe *Deutsch*, Medizinrecht 4. Auflage 1999, Rn. 728; *Kloesl/Cyran*, Arzneimittelrecht, Kommentar Loseblatt (Stand: 1. 11. 2001), § 25 Rn. 49; zur Begrenzung auf die beantragten Anwendungsgebiete siehe BSG, 30. 9. 1999, B 8 KN 9/98 KR R (SKAT), BSGE 85, 36, 49; zur Art der Anwendung siehe *LSG Sachsen-Anhalt*, 5. 6. 2001, L 4 B 4/01 KR ER (Proleukin), PharmR 2001, 300 ff.

2) *Ehlers/Weizel*, Regressflut bei Off-Label Verordnungen, Pharm. Ind. 2001, 1256, 1257; *Kozianka/Millarg*, Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen, PharmR 2001, 236, 238.

3) *Kozianka/Millarg* (Fn. 2), PharmR 2001, 236, 238.

4) *Zylka-Menhorn*, Den schwarzen Peter hat der Arzt, DÄ 2001, A 3413.

5) *Laum*, Spannungen zwischen Arzthaftung und Leistungsgrenzen, DÄ 2001, A 3176; *Zylka-Menhorn* (Fn. 4), DÄ 2001, A 3413.

6) *Laum* (Fn. 5), DÄ 2001, A 3176; *Ehlers/Weizel* (Fn. 2), Pharm. Ind. 2001, 1256, 1257.

7) *Nahnhauser/Kaesbach*, „off-label-use“ – der Patient im Mittelpunkt?, BKK 2002, 79, 83.

8) *Nahnhauser/Kaesbach* (Fn. 7), BKK 2002, 79, 80.

9) Siehe nur BSG, 30. 9. 1999, B 8 KN 9 98 KR R (SKAT); BSGE 85, 36, 52 f.

10) Siehe *Kreienberg/Schmitz* Off-Label-Use, Forum DKG 01/2002, 3; ausführlich zur Problematik des Mangels an Kinderarzneimitteln: *Kommision*, Better Medicines for Children, Consultation document, 28. 2. 2002, S. 2 f; verfügbar unter [http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.Pdf (Stand: 24. 7. 2002)].

11) Für einen Überblick über die bisherige Rechtsprechung siehe *Kozianka/Millarg* (Fn. 2), PharmR 2001, 236.

12) BSG, 30. 9. 1999, B 8 KN 9/98 KR R (SKAT); BSGE 85, 36, 49 ff.

13) Für den Fall einer abgelehnten Zulassung siehe BSG, 8. 6. 1993; 1 RK 21/91 (Goldnerz); BSGE 72, 252 und BSG, 8. 3. 1995, 1 RK 8/94 (Edelfosin), NZS 1995, 361; zur noch nicht erteilten Zulassung BSG, 23. 7. 1998, B 1 KR 19/96 R (Jomol); BSGE 82, 233, 235 f.

14) BSG, 28. 3. 2000, B 1 KR 11/98 (ASI); BSGE 86, 54, 60; auch angesprochen in BSG, 23. 7. 1998, B 1 KR 19/96 R (Jomol); BSGE 82, 233, 237; kritisch hierzu *Schwerdtfeger*, Keine Kassenzulassung von innovativen Arzneimitteltherapien nach § 135 I SGB V, SGB 2000, 154 ff.

15) BSG, 19. 3. 2002, B 1 KR 37/00 R (Sandoglobulin).

lassungspflichtige Fertigarzneimittel findet § 135 SGB V dagegen keine Anwendung¹⁶.

Allerdings lässt das BSG von der als Grundsatz angenommenen Vorgreiflichkeit der Arzneimittelzulassung für die Leistungspflicht der GKV in eng begrenzten Fällen eine Ausnahme zu. Diese Ausnahmemöglichkeit wurde bereits im SKAT-Urteil angesprochen¹⁷ und durch das Landessozialgericht Sachsen-Anhalt im Hinblick auf eine Anwendung des Arzneimittels *Proleukin* in einer nicht zugelassenen, aber nebenwirkungsärmeren Applikationsform bejaht¹⁸. Das BSG macht das Vorliegen eines solchen Ausnahmefalles nun von folgenden Bedingungen abhängig: Es muss sich erstens um eine schwerwiegende Erkrankung handeln, für die zweitens keine andere Therapie verfügbar ist. Drittens ist erforderlich, dass „auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) zu erzielen ist“¹⁹. Die letzte Voraussetzung ist nach den Ausführungen des BSG gegeben, wenn entweder bereits klinische Prüfungen der Phase III veröffentlicht sind oder wenn außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen über den Nutzen eines Arzneimittels in dem betroffenen Anwendungsbereich zulassen, über die Konsens in den einschlägigen Fachkreisen besteht. Zusammenfassend nimmt das BSG somit in schwerwiegenden, nicht anders therapierbaren Fällen eine Leistungspflicht an, sofern die angewandte Arzneimitteltherapie auf Grund der vorhandenen medizinischen Erkenntnisse bereits als Stand der Wissenschaft bezeichnet werden kann. Hierdurch erkennt das BSG die in der Praxis bestehende Notwendigkeit des zulassungsüberschreitenden Einsatzes von Arzneimitteln an. Für schwerstkranken Patienten ermöglicht diese neue Rechtsprechung des BSG die Vermeidung von Versorgungsengpässen, wenn die Erfolgsaussichten einer Behandlung mit dem entsprechenden Arzneimittel bereits hinreichend gesichert sind. Insofern ist das Urteil des BSG zu begrüßen.

2. Probleme bei der praktischen Umsetzung des Urteils

Allerdings bleiben auch nach dem *Sandoglobulin-Urteil* des BSG einige Fragen offen, insbesondere hinsichtlich der praktischen Umsetzung der vom Gericht vorgegebenen Kriterien. So erscheint fraglich, ob die aufgestellten Maßstäbe ausreichen, um einheitlich entscheiden zu können, wann die vorausgesetzte „begründete Aussicht auf Behandlungserfolg“ besteht. Oftmals sind sich Experten nicht einig, wann Veröffentlichungen zuverlässige Aussagen über den Nutzen eines Arzneimittels zulassen. Ebenfalls unklar ist, wann von dem an dieser Stelle geforderten „Konsens in den einschlägigen Fachkreisen“ ausgegangen werden kann.

Vor diesem Hintergrund erscheint es angebracht, die Vorgaben des BSG einer Konkretisierung zuzuführen. Insbesondere wäre es sinnvoll, die Verbreitung und den Austausch von Informationen über gewonnene Erfahrungen und durchgeführte Studien besser zu organisieren. Hierfür kommt beispielsweise die Einsetzung eines Sachverständigengremiums in Betracht, das fortlaufend den Stand der Wissenschaft in Bezug auf den Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln aktualisiert und bekannt macht²⁰. Dabei ist aber darauf zu achten, dass ein solches Gremium unter Beachtung transparenter Kriterien arbeitet und die wissenschaftlichen Quellen seiner Bekanntmachungen angibt. Zudem müssen die Mitglieder hinreichend qualifiziert und unabhängig sein. So kann es nicht ausreichen, wenn einzelne Mediziner der Krankenkassen Indikationslisten als Maßstab

für die Zulässigkeit des Off-Label-Use aufstellen. Dahingehende, vom medizinischen Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) vorgenommene Versuche der Erstellung einer „Indikationsliste für verschiedene Tumormedikamente“²¹ wurden wegen ihrer offensichtlichen Fehlerhaftigkeit und Pauschalisierung heftig kritisiert²². Hervorgehoben wurde insbesondere, dass mit einer katalogartigen Auflistung wissenschaftlich sinnvoller Off-Label-Anwendungen die Gefahr einer Verallgemeinerung verbunden sei und die individuelle Situation der Patienten nicht ausreichend Berücksichtigung finden könne. Selbst wenn daher solche Hinweise durch Sachverständigengremien nicht als absolut geltende Handlungsanweisungen betrachtet werden sollten, können sie in der Praxis zumindest wichtige Entscheidungshilfen geben. Das Bundesgesundheitsministerium hat dies erkannt und für den Bereich der Kinderheilkunde beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein entsprechendes Expertengremium eingerichtet²³. Man darf gespannt sein, wie sich dieses Gremium, das im April dieses Jahres seine Arbeit aufgenommen hat, in der Praxis bewährt. Neben der Einrichtung eines Sachverständigengremiums kommt auch die Schaffung einer zentralen Datenbank in Betracht, in der vorhandene Studienergebnisse gesammelt und von den behandelnden Ärzten eingesehen werden können. Auf diesem Wege könnten die Vorgaben des BSG konkretisiert und praktisch umgesetzt werden. Vertragsärzte und Patienten könnten so auf Orientierungshilfen zurückgreifen, um sicherzugehen, dass der angestrebte Off-Label-Einsatz zum Leistungsspektrum der GKV gehört. Eine solche Handhabung würde zu größerer medizinischer und rechtlicher Sicherheit führen.

3. Erweiterung des Leistungsspektrums auf nicht lebensbedrohliche Krankheiten?

In Fällen schwerwiegender Krankheiten ist damit nunmehr höchstrichterlich anerkannt, dass ein Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln unter Umständen zum Leistungsspektrum der gesetzlichen Krankenkasse gehört. Nicht abschließend geklärt ist allerdings weiterhin die Behandlung des zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatzes bei allen anderen, nicht notwendigerweise lebensbedrohlichen Krankheiten. Das BSG stellt in seinen Urteilsgründen mehrfach ausdrücklich klar, dass eine Leistungspflicht der Krankenkassen nur ausnahmsweise unter engen Voraussetzungen in Betracht kommt. Eine pauschale Ausdehnung der Rechtsprechung auf jeden Off-Label-Use ist daher ausgeschlossen. Allerdings ist zu überlegen, wie der vom BSG verwendete Begriff der „schwerwiegenden Krankheit“ zu verstehen ist. Nach dem ausdrücklichen Wortlaut des Urteils sind hierunter neben lebensbedrohlichen auch

16) BSG, 19. 3. 2002, B 1 KR 37/00 R (Sandoglobulin); ebenso bereits vor dieser BSG-Entscheidung *Kozianka/Millarg* (Fn. 2), PharmR 2001, 236, 240 f.

17) BSG, 30. 9. 1999, B 8 KN 9/98 KR R (SKAT); BSGE 85, 36, 54.

18) LSG Sachsen-Anhalt, 5. 6. 2001, L 4 B 4/01 KR ER (Proleukin), PharmR 2001, 300, 302.

19) BSG, 19. 3. 2002, B 1 KR 37/00 R (Sandoglobulin).

20) Vgl. *Zylka-Menhorn* (Fn. 4), DÄ 2001, A 3415.

21) Siehe *Nahnauer/Kaesbach* (Fn. 7), BKK 2002, 79, 85.

22) Hauptkritiker waren die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie sowie die Deutsche Krebsgesellschaft; siehe *Nahnauer/Kaesbach* (Fn. 7), BKK 2002, 79, 85 sowie für viele die Kritik des Geschäftsführenden Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. S. Seeber, verfügbar unter [http://www.uni-essen.de/tumorforschung/news/data/2001-11-as-01.shtml (Stand: 4. 6. 2002)].

23) BMG Pressemitteilung Nr. 20 vom 11. 2. 2002, verfügbar unter [http://www.bmggesundheits.de/presse/2002/2002/20.htm (Stand: 4. 6. 2002)].

solche Erkrankungen zu verstehen, die die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen²⁴. Im Hinblick darauf, dass eine nachhaltige Beeinträchtigung der Lebensqualität auch bei nicht notwendig lebensbedrohlichen Krankheiten angenommen werden kann, könnte der Begriff der schweren Krankheit weit auszulegen sein. Auf den ersten Blick erscheint eine solche weite Auslegung auch mit dem SGB V vereinbar, da sich dort keine Norm findet, nach der die Arzneimittel nur im Rahmen ihres Zulassungsstatus verordnungsfähig sind²⁵. Entscheidend ist vielmehr, dass die Verordnung ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich ist und das Maß des Notwendigen nicht überschreitet (§ 12 SGB V). Zudem müssen Qualität und Wirksamkeit der Leistungen gemäß § 2 I 3 SGB V dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. Diese Voraussetzungen liegen unabhängig vom Zulassungsstatus des Arzneimittels immer dann vor, wenn die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittelanwendung für einen bestimmten Indikationsbereich und in einer bestimmten Anwendungsart als Stand der Wissenschaft bezeichnet werden kann. Ein solcher Nachweis kann daher theoretisch auch außerhalb eines arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens auf Grund sonstiger klinischer Studien und Anwendungsbeobachtungen erfolgen. Zu beachten ist jedoch, dass die Anforderungen des Arzneimittelrechts und die Verordnungsfähigkeit nach dem Sozialrecht nicht völlig unabhängig voneinander zu beurteilen sind. Vielmehr gehen BSG und BVerfG in nunmehr ständiger Rechtsprechung davon aus, dass die Zulassung nach dem AMG eine Mindestvoraussetzung für eine wirtschaftliche Verordnungsfähigkeit ist²⁶. Auch wenn diese Rechtsprechung keinen direkten Rückschluss auf die Verordnungsfähigkeit eines *zulassungsüberschreitenden* Einsatzes zulässt, so sind doch die dahinter stehenden Überlegungen zu bedenken. Grund für das 1976 als Reaktion auf den Contergan-Skandal eingeführte Zulassungsverfahren war, eine staatliche Kontrolle der Arzneimittelsicherheit und -qualität zu gewährleisten²⁷. Würde man nunmehr die Verordnungsfähigkeit off-label eingesetzter Arzneimittel weitreichend anerkennen, bestünde die Gefahr, dass das arzneimittelrechtliche Zulassungssystem umgangen und einen Teil seiner Bedeutung verlieren würde. Denn sobald der Off-Label-Gebrauch in der Praxis Verbreitung findet, erübrigt sich ein (kostspieliger) Zulassungsantrag des Herstellers. Dieser könnte sich mit der Zulassung einer „problemlosen“ Indikation begnügen und dann die Anwendung des Arzneimittels zu anderen Zwecken propagieren ohne gezwungen zu sein, die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für diese Indikation nachzuweisen²⁸. Dies hätte aber zur Folge, dass es letztendlich dem einzelnen Arzt überlassen bliebe, das Medikament in eigener Verantwortung und mit dem Risiko der Haftung für daraus entstehende Gesundheitsschäden außerhalb der Zulassung anzuwenden. Eben diese Bedenken werden auch im *Sandoglobulin* Urteil gegen die generelle Verordnungsfähigkeit zulassungsüberschreitender Arzneimitteleinsätze vorgebracht²⁹. Eine weite Auslegung der vom BSG angenommenen Ausnahme erscheint vor diesem Hintergrund nur schwer vertretbar³⁰.

Zu beachten ist indes, dass ein zulassungsüberschreitender Arzneimitteleinsatz gar nicht erforderlich wäre, wenn die entsprechenden Arzneimittel auch für die fraglichen Indikationen zugelassen wären. Dementsprechend scheint es sinnvoll, auf lange Sicht die Lösung der Problematik nicht in einer „Legalisierung“, sondern vielmehr in der Reduzierung des Off-Label-Use zu suchen. Nur so können die Risiken, die auch beim kontrollierten Off-Label Einsatz weiterhin bestehen, vermieden werden.

III. Lösungsansätze zur Reduzierung des Off-Label-Einsatzes von Arzneimitteln

Eine solche Reduzierung des Off-Label-Einsatzes von Arzneimitteln kann nur durch eine Erweiterung der Arzneimittelzulassung auf die entsprechenden, wirtschaftlich meist wenig attraktiven Indikationen erreicht werden. Zu diesem Zweck wird vorgeschlagen, Arzneimittel in analoger Anwendung des § 36 AMG von Amts wegen zuzulassen³¹. Soweit der pharmazeutische Unternehmer von der Zulassung Gebrauch machen wolle, solle er eine Lizenzgebühr zahlen³². Nach § 36 AMG können bestimmte Abgabeformen eines Arzneimittels durch Rechtsverordnung von der Zulassung freigestellt werden. Voraussetzung ist allerdings, dass die Anforderungen an die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen sind. Eine Lösung der Off-Label Problematik über § 36 AMG kommt also nur dann in Betracht, wenn bereits ausreichende Studien über die Anwendung des Arzneimittels in der betreffenden Indikation vorliegen. Soweit dies nicht der Fall ist, bietet die derzeit geltende Rechtslage jedoch keinen Ausweg. Insbesondere besteht keine Möglichkeit, die Pharmaunternehmen zur Durchführung von Studien zur Erprobung bereits zugelassener Arzneimittel in weiteren Indikationsbereichen zu verpflichten. Gemäß § 28 AMG ist es zwar in bestimmten Fällen nachträglich möglich, den Zulassungsinhabern Auflagen zu erteilen. Für den Erlass von Auflagen zur Durchführung neuer Studien mit dem Ziel der Erweiterung des zugelassenen Indikationsbereichs enthält § 28 AMG aber keine Ermächtigungsgrundlage. Die Arzneimittelforschung und -entwicklung wird von den Pharmaunternehmen in eigener Regie betrieben. Es steht ihnen frei, den Indikationsbereich eines Arzneimittels, dessen Zulassung sie entweder beim BfArM³³ oder europaweit bei der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) in London beantragen, selbst zu bestimmen. In diesem Rahmen sind sie lediglich dazu verpflichtet, die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Präparates für den ausgewählten Indikationsbereich zu prüfen³⁴. Zudem sind sie angehalten, dem BfArM bzw. der EMA zwecks Überprüfung umfangreiche Unterlagen über das zuzulassende Arzneimittel vorzulegen, etwa betreffend dessen Wirkungen, Anwendungsgebiete, Nebenwirkungen, Wechselbeziehungen mit anderen Medikamenten sowie Kontrollmethoden. Zudem sind die Ergebnisse der analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfungen vorzulegen. In der Entscheidung, für welches Anwendungsgebiet sie für das von ihnen entwi-

24) BSG, 19. 3. 2002, B 1 KR 37/00 R (Sandoglobulin).

25) Siehe hierzu *Kozianka/Millag* (Rn. 2), PharmR 2001, 236, 239 f.

26) Siehe nur Entscheidung des *Bundesverfassungsgerichts* v. 5. 3. 1997, 1 BvR 1071/95 (Edelfosin), NJW 1997, 3085 und Urteil des BSG v. 23. 7. 1998, B 1 KR 19/96 R (Jomol), BSGE 82, 233, 235 f.

27) *Deutsch* (Fn. 1), Rn. 722; *Nahnauer/Kaesbach* (Fn. 7), BKK 2002, 79, 80.

28) So insbesondere *Nahnauer/Kaesbach* (Fn. 7), BKK 2002, 79, 84.

29) BSG, 19. 3. 2002, B 1 KR 37/00 R (Sandoglobulin).

30) So im Ergebnis wohl auch *Hopf*, „Off-Label-Use“: Urteil schafft Klarheit, DÄ 2002, A-1069.

31) *Wartensleben*, Zulassungserweiterung von Amts wegen als Folge der restriktiven sozialgerichtlichen Rechtsprechung zur fehlenden Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV bei Off-Label-Use?, PharmR 2002, 128, 129.

32) *Wartensleben* (Fn. 31), PharmR 2002, 128, 129.

33) Teilweise ist für die nationale Zulassung das Paul Ehrlich Institut (PEI) zuständig. Dies ist der Fall bei Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Testallergenen, Testsera und Testantigenen.

34) Vgl. die in der Richtlinie 2001/83/EG vom 6. 9. 2001 (ABl. EG 2001, Nr. L 311, S. 67) aufgestellten Zulassungsvoraussetzungen. Daraus ergibt sich, dass Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels gegeben und vom Antragsteller anhand der einzureichenden Unterlagen angemessen und ausreichend nachgewiesen sein müssen.

ckelte Arzneimittel einen Antrag auf Zulassung stellen, sind die Pharmaunternehmen jedoch frei.

Mangels einschlägiger gesetzlicher Regelungen ist daher zu überlegen, welche regulatorischen Möglichkeiten bestehen, um Arzneimittelhersteller zur Erweiterung bestehender Zulassungen zu bewegen bzw. Arzneimittel sogleich auch für wirtschaftlich weniger interessante Indikationen zu testen und zuzulassen. Im Bereich der Kinderheilkunde gibt es in den USA und auch auf europäischer Ebene diesbezüglich bereits Lösungsstrategien, welche nachfolgend vorgestellt und beleuchtet werden sollen. Daneben ist zu untersuchen, ob unter bestimmten Voraussetzungen die rechtliche Möglichkeit besteht, Pharmahersteller zur Durchführung von Studien mit dem Ziel einer Zulassungserweiterung zu verpflichten.

1. Erfahrungen in den USA

In den Vereinigten Staaten wurden 1997 durch die Einführung der sog. „paediatric exclusivity“³⁵ Anreize geschaffen, die die Pharmahersteller zu klinischen Studien mit nachfolgendem Zulassungsantrag bewegen sollen. Diese Regelung sichert den Pharmaunternehmen, die klinische Studien für die Anwendung bestimmter Arzneimittel an Kindern durchführen, einen um sechs Monate verlängerten Patentschutz des von ihnen hergestellten Arzneimittels³⁶. Dadurch wird vermieden, dass Konkurrenzunternehmen die Ergebnisse der klinischen Studien abwarten und diese anschließend für sich nutzen, um ein Arzneimittel in ähnlicher Zusammensetzung auf den Markt zu bringen. Bereits heute hat sich gezeigt, dass diese Regelung tatsächlich zu einem Anstieg der Studien im Bereich der Arzneimittelanwendung an Kindern führt³⁷. Neben der leicht modifizierten Beibehaltung der Regelung wurde daraufhin im letzten Jahr ein Fond eingerichtet, der entsprechende Studien mit jährlich 200 Millionen Dollar unterstützt³⁸. Daneben räumt die 1998 eingeführte sog. „paediatric rule“³⁹ der US Food and Drug Administration (FDA) die Möglichkeit ein, Pharmaunternehmen unter bestimmten Voraussetzungen zur Durchführung von pharmakokinetischen Studien zu verpflichten⁴⁰. Auch werden Arzneimittelhersteller dazu angehalten, in bestimmten Zeitabständen Forschungsreihen durchzuführen, um die Voraussetzungen, die für eine Verlängerung der Marktzulassung notwendig sind, zu erfüllen.

2. Das Diskussionspapier der europäischen Kommission „Better Medicines for Children“

Auf europäischer Ebene veröffentlichte die Kommission im Februar diesen Jahres ein Diskussionspapier mit dem Titel „Better Medicines for Children“⁴¹. Darin werden – wiederum für den Bereich der Kinderheilkunde – ähnliche Lösungsansätze wie die in den USA bereits existierenden vorgeschlagen. Eine Kombination aus Anreizen und regulatorischen Verpflichtungen soll dazu beitragen, dass Arzneimittel sicherer für Kinder eingesetzt werden können. So soll die Durchführung bestimmter Studien bei patentgeschützten Medikamenten mit einer Verlängerung des Patentschutzes belohnt werden⁴². Für alle übrigen Arzneimittel wird die Einführung einer „Period of data protection“ vorgeschlagen⁴³, die bei einer Ausweitung der Zulassung auf eine kinderbezogene Indikation zusätzlich zu dem gem. Art. 10 der Richtlinie 2001/83/EG⁴⁴ für 6 Jahre bestehenden Unterlagenschutz gewahrt werden soll. Für den Zeitraum dieses Schutzes ist es anderen Pharmaherstellern untersagt, im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Unterlagen des Erstanmelders zu verweisen, ohne selber entsprechende Nachweise über Studien und Untersuchungen einzureichen. Damit dieser zusätzliche Schutz aber tatsächlich nur der speziellen kinderbezogenen Indikation zu Gute

kommt, wird die Einführung einer neuen Kategorie von Zulassungen in Erwägung gezogen. Die entsprechenden Produkte sollen für Kinder gesondert vermarktet werden und durch eine spezielle Bezeichnung, wie etwa „Kid-XYZ“ oder „Paeddrug“, für den Verbraucher kenntlich gemacht werden. Vor dem Hintergrund, dass entsprechende Studien einen hohen Kostenaufwand erfordern, wird des Weiteren die Einrichtung eines Fonds vorgeschlagen, mit dessen Hilfe die entsprechende Forschung unterstützt werden soll⁴⁵. Wiederum in Anlehnung an die in den USA existierenden Regeln wird weiterhin erwogen, Pharmahersteller zu verpflichten, bereits im Rahmen der Erstzulassung zwingend auch Studien über die Einsetzbarkeit des Arzneimittels in der Kinderheilkunde einzureichen⁴⁶. Ausnahmen sollen dort möglich sein, wo – wie z. B. bei Alzheimer – eine Anwendung an Kindern ausscheidet. Schließlich wird die Einrichtung einer zentralen Datenbank für notwendig erachtet, um bereits existierende Informationen zu sammeln und zugänglich zu machen⁴⁷. Nur so könnten Prioritäten für zukünftige Forschungsschwerpunkte gesetzt werden. Zu dem selben Zweck wird vorgeschlagen, innerhalb der EMEA eine Expertengruppe zu gründen, die sich speziell mit der Problematik von Kinder-Arzneimitteln befasst. Pharmaunternehmen sollten verpflichtet werden, vor Beginn einer klinischen Studie einen Forschungsplan bei dieser für alle Mitgliedstaaten zuständigen Expertengruppe einzureichen. Diese Gruppe hätte als Zentralstelle einen Überblick über bereits durchgeführte bzw. gerade andauernde Studien und könnte so vermeiden, dass ähnliche Forschungsreihen zur gleichen Zeit vorgenommen werden. Zudem würde durch die Einschaltung einer solchen Expertengruppe, die auch die Aufgabe hätte, den Ablauf der Forschungsarbeiten zu beobachten, sichergestellt, dass alle Pharmaunternehmen die bereits geltenden bzw. neue europarechtliche Zulassungsvoraussetzungen einhalten⁴⁸. Ins-

35) *US Federal Drug and Food Administration (FDA)*, FDA modernization Act of 1997, Section 111, Paediatric Studies of Drugs, verfügbar unter [<http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm>] (Stand: 24. 7. 2002).

36) *US Federal Drug and Food Administration (FDA)*, FDA modernization Act of 1997, Section 111, Paediatric Studies of Drugs (Fn. 36); C. Allen/J. Barrett, Regulations for children and research, 6. 9. 2001, verfügbar unter [http://www.ifapp.org/pub/dynamic/news.asp?action=item&obj_id=29511] (Stand: 24. 7. 2002); N. Bromley, Paediatric trials: What moves are being made to ensure children are receiving safe medicines, abrufbar unter [<http://www.pharmafile.com/pharmafocus/Features/feature.asp?fid=128&m=7>] (Stand: 24. 7. 2002).

37) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10), S. 4.

38) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10), S. 4.

39) C. Allen/J. Barrett, Regulations for children and research (Fn. 37); N. Bromley, Paediatric trials: What moves are being made to ensure children are receiving safe medicines (Fn. 37).

40) *US Federal Drug and Food Administration (FDA)*, FDA modernization Act of 1997, Section 111, Paediatric Studies of Drugs (Fn. 36).

41) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10).

42) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10), S. 5.

43) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10), S. 6.

44) RL 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und Rates vom 6. 11. 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. EG 2001, Nr. L 311, S. 67. Eine Umsetzung der Vorschrift in nationales Recht steht noch aus. Dafür ist eine Anpassung des § 24 a AMG erforderlich, der derzeit noch einen Unterlagenschutz von 10 Jahren vorsieht.

45) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10), S. 6 f.

46) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10), S. 7.

47) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10), S. 7.

48) *Kommission*, Better Medicines for Children, Consultation Document (Fn. 10), S. 8.

besondere könnte sie – wie in den Vereinigten Staaten für den Bereich der Kinderheilkunde bereits geschehen⁴⁹ – einen Leitfaden für die Durchführung von analytischen und pharmakologisch-toxikologischen Studien herausgeben. Auf außerhalb der EU durchgeführte Studien soll vereinfacht zurückgegriffen werden können, wenn diese entsprechenden Voraussetzungen genügen.

3. Übertragbarkeit der Lösungsansätze auf die allgemeine Off-Label-Problematik

Überlegt werden muss nunmehr, ob und ggf. wie die von der Europäischen Kommission für den speziellen Fall der Kinderheilkunde vorgeschlagenen Strategien, die teilweise ähnlich bereits seit einigen Jahren in den USA in der Praxis erprobt werden, allgemein auf alle Bereiche übertragen werden können, in denen Arzneimittel typischerweise off-label eingesetzt werden. Im Hinblick darauf, dass die Vermarktung von Arzneimitteln überwiegend grenzüberschreitend erfolgt, erscheint eine solche Übertragung nur auf europäischer Ebene sinnvoll. Ziel müsste sein, entsprechende Regeln in das gemeinschaftsweit bereits weitgehend harmonisierte Arzneimittelzulassungssystem zu integrieren.

Soweit es um die Schaffung von Anreizen geht, dürften einer dahingehenden Ausweitung nur wenige Bedenken entgegenstehen. Insbesondere die Gewährung eines verlängerten Patent- oder Unterlagenschutzes sowie die Einrichtung von Forschungsfonds sind auch anderweitig bereits erprobte Methoden, um die Forschung in bestimmten Gebieten anzutreiben. So werden zum Beispiel Herstellern für die (europaweite) Zulassung sog. Orphan-Drugs (seltene Krankheiten) ähnliche Anreize, wie z. B. Erlass der Zulassungsgebühren, verlängerter Patentschutz und befristetes Alleinvermarktungsrecht für die entsprechende Indikation, geboten⁵⁰.

Problematischer als eine allgemeine Einführung solcher Anreizmechanismen gestaltet sich allerdings eine Ausweitung der von der Kommission vorgeschlagenen Verpflichtung zur Durchführung von Studien auf alle Bereiche, in denen ein Off-Label-Einsatz verbreitet ist. Während es im Fall der Kinderheilkunde bereits bei der Erstzulassung möglich ist, zusätzliche Studien an Kindern anzuordnen, dürfte es in anderen Anwendungsgebieten schwieriger sein, bereits zu diesem Zeitpunkt festzustellen, für welche weiteren Indikationen Forschungen sinnvoll und möglich sind. Um eine solche Feststellung zu diesem Zeitpunkt zu ermöglichen, wäre es denkbar, Hersteller zunächst dazu zu verpflichten, zusammen mit dem Antrag auf Zulassung Angaben einzureichen, aus denen sich ergibt, für welche weiteren Indikationen das entsprechende Arzneimittel möglicherweise wirksam eingesetzt werden kann. Auf Grund dieser Angaben sowie ergänzender und überprüfender wissenschaftlicher Erkenntnisquellen könnte den Herstellern die Durchführung weiterer Studien aufgegeben werden. Zumeist dürfte sich allerdings erst im Laufe der Zeit herausstellen, in welchen anderen Bereichen das entsprechende Arzneimittel einsetzbar ist bzw. für welche Indikationen es tatsächlich zulassungsüberschreitend eingesetzt wird. Insbesondere ist daher zu erwägen, ob man dem Hersteller auch nach erfolgter Zulassung die Durchführung entsprechender klinischer Studien für die Anwendung des betroffenen Arzneimittels in bisher nicht zugelassenen Indikationsbereichen, Applikationsformen oder Dosierungen auferlegen könnte, sofern hierfür aus der Perspektive der medizinischen Praxis Bedarf besteht. Diese durchzuführenden Studien hätten eine Erweiterung der bereits bestehenden Zulassung auf andere Indikationsbereiche bzw. Anwendungsarten zum Ziel. Eine solche Regelung würde

insofern über die von der Kommission für den Bereich der Kinderheilkunde bereits geforderten Zwangsmaßnahmen hinausgehen, als sie pharmazeutische Unternehmer nicht nur bei der Erstzulassung, sondern vielmehr auch nach bereits erfolgter Zulassung zu erneuten Studien verpflichten würde.

4. Vereinbarkeit einer Verpflichtung zur Durchführung von Studien mit dem Grundrecht der Unternehmensfreiheit

Die Einführung solcher – im Rahmen des Erstzulassungsverfahrens oder aber erst im Nachhinein – auferlegten Verpflichtungen zur Durchführung weiterer, meist unwirtschaftlicher Studien erscheint allerdings insbesondere im Hinblick auf die auch auf europäischer Ebene geschützte Unternehmensfreiheit nicht unbedenklich. Der dahingehende – dem Art. 12 GG entsprechende – Schutz leitet sich aus Art. 6 II EU ab, wonach die Union die Grundrechte zu achten hat, wie sie in der Europäischen Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten (EMRK) gewährleistet sind und wie sie sich aus den gemeinsamen Verfassungsüberlieferungen der Mitgliedstaaten ergeben. Nach ständiger Rechtsprechung des *EuGH* gehören die Grundrechte zum primären Gemeinschaftsrecht und sind damit für die Gemeinschaftsorgane bindend⁵¹. Auch wenn ein Grundrecht auf Unternehmensfreiheit in der EMRK nicht erwähnt ist, so gehört dieses nach allgemeiner Ansicht doch zu den von Art. 6 II EU umfassten Grundrechten⁵². Dies wird nicht zuletzt dadurch deutlich, dass die am 7. 12. 2000 in Nizza proklamierte Charta der Grundrechte der Europäischen Union in Art. 16 ausdrücklich die unternehmerische Freiheit anerkennt⁵³. Zur Unternehmensfreiheit gehören unter anderem die Dispositionsfreiheit⁵⁴, die die Freiheit bei unternehmerischen Planungs- und Grundsatzentscheidungen umfasst, und die Investitionsfreiheit, also die Freiheit unternehmerische Entscheidungen über den Kapitaleinsatz zu treffen. Eine gesetzliche Regelung, die es den Unternehmen vorschreibt, neue Studien zwecks einer Erweiterung der Zulassung eines Arzneimittels durchzuführen, würde in diese Freiheiten eingreifen. Dies gilt unabhängig davon, ob eine entsprechende Auflage im Rahmen der Erstzulassung oder erst später erteilt würde. In beiden Fällen stünde es den Arzneimittelherstellern nicht mehr frei, die Indikationsbereiche, für die sie eine Zulassung beantragen wollen, selbst zu bestimmen.

49) U.S. Department of Health/Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation (CDER)/Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry – General Considerations for Paediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products, November 1998, verfügbar unter [http://www.fda.gov/cber/gdlns/pedphrmn.htm (Stand: 2. 5. 2002)].

50) Siehe Koenig/Müller, EG-rechtliche Privilegierung der Hersteller von Arzneimitteln für seltene Krankheiten (Orphan Medicinal Products) durch Einräumung von Alleinvertriebsrechten versus Patentrecht?, GRUR.Int 2000, 121.

51) Siehe nur *EuGH*, Urteil vom 12. 11. 1969 in der Rechtssache 25/70, Einfuhr- und Vorratsstelle Getreide/Köster, Slg. 1970, 1161, Rn. 22; *EuGH*, Urteil vom 20. 2. 2001 in der Rechtssache T-1 12/98, Mannesmannröhren-Werke, Slg. 2001, II-729, Rn. 60; zuletzt *EuGH*, Urteil vom 6. 3. 2001 in der Rechtssache C-274/99 P. Connolly, Slg. 2001, I-1611, Rn. 37.

52) Groeben/Thiesing/Ehlermann, Kommentar zum EU-/EG-Vertrag, 5. Auflage 1997, Artikel F EUV, Rn. 57.

53) ABLEG 2000, Nr. C 364, S. 1; obwohl die Charta noch nicht als primärrechtlicher Vertrag aufgesetzt ist, kann sie nach ihrer Entstehungsgeschichte als eine verlässliche und autoritative Rechtskenntnisquelle für die gemeinsamen Verfassungsüberlieferungen der Mitgliedstaaten und den Grundrechtsbestand der Gemeinschaft betrachtet werden; vgl. Bericht des Mitgliedes des Europäischen Parlamentes, Mombaur, Vertreter im EU-Grundrechtskonvent, DÖV 2001, 595, Nr. 5.

54) Vgl. für das deutsche Recht *BVerfGE* 50, 290, 363.

Zu überlegen ist allerdings, ob eine solche in das Gemeinschaftsgrundrecht der Unternehmensfreiheit eingreifende Zwangsmaßnahme aus Gründen des Gesundheitsschutzes gerechtfertigt werden kann. Eine solche Rechtfertigung setzt voraus, dass die zu überprüfende Einschränkung ein legitimes Ziel – hier den Gesundheitsschutz⁵⁵ – verfolgt und dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit entspricht⁵⁶. Zweck der in Frage stehenden Regelung wäre, mit Hilfe klinischer Studien umfassende Erkenntnisse hinsichtlich der Dosierung, Nebenwirkungen und Wechselbeziehungen mit anderen Präparaten zu gewinnen und so den Einsatz des Arzneimittels in allen medizinisch relevanten Indikationen sicherer zu machen. Im Hinblick auf diese gesundheitsschützende Zielsetzung käme eine Rechtfertigung also grundsätzlich in Betracht. Fraglich erscheint indes, ob eine solche Regelung auch den Anforderungen des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes entspricht. Dieser Grundsatz verlangt, dass ein den Betroffenen belastendes Mittel zum Erreichen eines im Allgemeininteresse liegenden legitimen Ziels geeignet ist und das Maß des hierzu Erforderlichen nicht überschreitet⁵⁷. Außerdem müssen die Belastungen in einem angemessenen Verhältnis zu den angestrebten legitimen Zielen stehen, d. h. das Mittel muss im engeren Sinne verhältnismäßig sein⁵⁸.

Bei Anwendung dieser Prüfungsmaßstäbe erscheint eine bereits im Rahmen der Erstzulassung erfolgende Verpflichtung nicht zur Erreichung des Gesundheitsschutzziels erforderlich. Die von der Kommission vorgeschlagenen und in den USA erfolgreich praktizierten Möglichkeiten, Pharmaunternehmen freiwillig zur Durchführung entsprechender Studien zu bewegen, stellen mildere Maßnahmen dar, die das Ziel Gesundheitsschutz ebenso anstreben, ohne in die Unternehmensfreiheit einzugreifen. Angesichts dessen würde eine zu diesem Zeitpunkt zur Durchführung von Studien verpflichtende Regelung das Maß des zur Zielerreichung Erforderlichen überschreiten.

Anders stellt sich die Rechtslage allerdings dar, wenn sich im Laufe der Zeit herausstellt, dass ein Arzneimittel häufig off-label eingesetzt wird, die eingeführten Anreizmechanismen den Hersteller in der Praxis aber nicht zur Beantragung einer Zulassungserweiterung bewegen konnten. Insbesondere in Fällen, in denen für einen bestimmten Indikationsbereich in der medizinischen Praxis ein dringender Bedarf besteht und ein sofortiges Handeln erforderlich ist, könnte eine den Hersteller zu Studien verpflichtende Auflage das einzige Mittel sein, um einen sicheren Arzneimiteleinsatz effektiv zu gewährleisten. Zu bedenken ist allerdings, dass die im Rahmen eines Zulassungsverfahrens durchzuführenden Studien einen hohen Zeit- und Geldaufwand erfordern. Schätzungen des US National Institute of Health zufolge kostet die Durchführung einer sicheren und effektiven klinischen Studie die Pharmaunternehmen derzeit zwischen 1 und 7,5 Millionen US-Dollar⁵⁹. Durch den Erlass von Auflagen zur Durchführung neuer Studien mit dem Ziel der Erweiterung des zugelassenen Indikationsbereichs als isolierte Maßnahme wären die Pharmahersteller auf der einen Seite gezwungen, Summen dieser Größenordnung aufzuwenden, um ihrer gesetzlichen Verpflichtung nachzukommen. Auf der anderen Seite würden sie für ihren Aufwand in keiner Weise belohnt, obwohl sie durch ihre Studien letztlich dem Gesundheitsschutz und damit dem Gemeinwohl dienen. Angesichts dessen erscheint es unerlässlich, einen Ausgleich – etwa in Form von finanzieller Unterstützung und/oder verlängertem Unterlagenschutz – für die Verpflichtung zur Durchführung unwirtschaftlicher Studien zu schaffen. Über die im Kommissionspapier vorgeschlagenen Mechanismen hinaus kämen noch weitere (finanziell) entlastende Maßnahmen in Betracht. So könnte

in Anlehnung an den Gedanken des § 24 b AMG eine Regelung getroffen werden, nach der Arzneimittelhersteller, die vergleichbare – off-label eingesetzte – Präparate vertreiben, die Kosten der für eine Zulassungserweiterung erforderlichen Studien untereinander aufteilen. Schließlich müssten die Voraussetzungen, unter denen eine Verpflichtung zur Durchführung von Studien ausgesprochen werden dürfte, genau festgelegt werden. So wäre insbesondere sicherzustellen, dass die betroffenen Indikationsbereiche von einer unabhängigen Expertenkommission festgelegt würden. Nur so würde der vorgenommene Eingriff in einem angemessenen Verhältnis zu dem angestrebten Ziel – der Arzneimittelsicherheit – stehen und damit auch im engeren Sinne verhältnismäßig sein.

IV. Fazit

Das Sandoglobulin-Urteil des BSG löst die lange umstrittene Frage der Verordnungsfähigkeit eines Off-Label-Einsatzes zu Lasten der GKV nur vordergründig. Auch wenn die Entscheidung insofern zu mehr Rechtssicherheit führt als sie nunmehr höchstrichterlich festlegt, dass eine Verordnung in Ausnahmefällen unter bestimmten Voraussetzungen möglich ist, so bleiben doch weiterhin viele Unklarheiten. Zum einen gilt dies für die praktische Umsetzung der vom Gericht vorgegebenen Kriterien. Zum anderen bleibt die Problematik in allen anderen Fällen weiterhin bestehen. Eine Lösung dürfte nur dann möglich sein, wenn es auf lange Sicht gelingt, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln zu vermeiden. Hierfür sind allerdings weitreichende Änderungen des Arzneimittelrechts nötig. In Anlehnung an das für den Bereich der Kinderheilkunde zur Zeit diskutierte Papier der europäischen Kommission „Better Medicines for Children“ sollte auf europäischer Ebene ein System von Anreizen und Verpflichtungen geschaffen werden, welches zum Ziel hat, Hersteller zur Zulassungserweiterung in typischen Off-Label-Indikationen zu bewegen. Während die Einführung von Anreizen – wie insbesondere verlängerter Patent- oder Unterlagenschutz – unbedenklich möglich ist, stehen einer gesetzlichen Verpflichtung zur Durchführung von Studien zwecks Zulassungserweiterung auf andere medizinisch relevante Indikationen rechtliche Bedenken entgegen. Im Hinblick darauf, dass eine solche verpflichtende Regel in die auch auf europäischer Ebene geschützte Unternehmensfreiheit eingreift, dürfte ein dahingehender Eingriff nur dann rechtlich zulässig sein, wenn sofortiger Handlungsbedarf besteht und die eingeführten Anreize nicht zur freiwilligen Durchführung von Studien geführt haben. Für solche Fälle ist es aber dringend erforderlich, entsprechende Gesetzesänderungen zu erörtern.

55) Dass dem Gesundheitsschutz als gesetzgeberischem Ziel auf europäischer Ebene eine wichtige Bedeutung zukommt, ergibt sich zum Beispiel aus Art. 30 EG, wonach Beschränkungen der Warenverkehrsfreiheit zum Schutz der Gesundheit und des Lebens von Menschen gerechtfertigt sein können; siehe hierzu v. *Schwanenflugel*, *Gesundheit in Europa*, EuR 1998, 210.

56) Siehe nur *EuGH*, Urteil vom 26. 6. 1990 in der Rechtssache C-8/89, *Zardi*, Slg. 1990, I-2515, Rn. 10; Urteil vom 18. 11. 1987 in der Rechtssache 137/85, *Maizena*, Slg. 1987, 4587, Rn. 15.

57) *EuGH*, Urteil vom 9. 8. 1994 in der Rechtssache C-359/92, *Deutschland/Rat*, Slg. 1994, I-3681, Rn. 44; Urteil vom 25. 7. 1991 in der Rechtssache C-288/89, *Collective Antennevoorziening Gouda*, Slg. 1991, I-4007, Rn. 15; Urteil vom 11. 3. 1987, verb. Rechtssache 279, 280, 285 und 286/84, *Rau/Kommission*, Slg. 1987, 1069, Rn. 34.

58) Siehe nur *EuGH*, Urteil vom 26. 6. 1990 in der Rechtssache C-8/89, *Zardi*, Slg. 1990, I-2515, Rn. 10; vgl. auch *EuGH*, Urteil vom 6. 3. 2001 in der Rechtssache C-274/99 P, Slg. 2001, I-1611, Rn. 48.

59) *Kommission*, *Better medicines for Children*, Consultation document (Fn. 310), S. 6.