

Off-Label-Use in den USA

Nikola Wilman

A. Einleitung	15
I. Arzneimittelrechtliche Grundlagen	17
II. Begriff des „Off-Label-Use“	17
III. Die sog. „Practice-of-Medicine-Exception“	19
B. Versuche der Eindämmung des Off-Label-Use	20
I. Das Verbot der Off-Label-Werbung	20
1. Der Begriff der „Werbung“ nach dem Verständnis der FDA	20
2. Die aktuelle Rechtslage	22
3. Ahndung von Verstößen gegen das Werbeverbot	25
a. Der <i>Food, Drug and Cosmetics Act (FDCA)</i>	25
b. Der <i>False Claims Act (FCA)</i>	26
II. Die Deckung (coverage) von Off-Label-Therapien durch Medicaid und Medicare	29
1. Medicaid	30
2. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch Medicaid	31
3. Medicare	33
4. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch Medicare	35
a. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch <i>Medicare</i> Teil B	35
b. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch <i>Medicare</i> Teil D	36
C. Zusammenfassung und Ausblick	37

A. Einleitung

Auch in den USA ist der Off-Label-Use von Arzneimitteln weit verbreitet und birgt daher ein entsprechend großes Marktpotential für die Pharmaindustrie. Die Zahlen variieren allerdings z. T. erheblich. Teilweise wird geschätzt, dass bis zu 60% aller Arzneimittelverordnungen in den USA off-label erfolgen.¹ Eine 2006 durchgeführte Studie nimmt hingegen an, dass 20% der 500 am häufigsten in den USA angewandten Arzneimittel off-label verwendet werden, wobei allerdings der Anteil des Off-Label-Use je nach Art des Arzneimittels stark variiert. So liegt er z.B. bei Herzmedikamenten bei

1 Beck/Azari, FDA, Off-Label Use, and Informed Consent: Debunking Myths and Misconceptions, Food & Drug L.J. 1998, S. 71, 80.

46%.² Nach einem 2008 durch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) veröffentlichten Bericht erfolgen 50 bis 70% aller Antikrebstherapien off-label.³

Somit steht auch in den USA die Problematik des Off-Label-Use immer wieder in der öffentlichen Diskussion. Während Ende der 1990er Jahre das Recht der Industrie und der Wissenschaft auf freie Meinungsäußerung im Mittelpunkt der Off-Label-Diskussion stand, sind es nun die Marketingpraktiken der Industrie sowie die Kriterien, die für die Finanzierung des Off-Label-Use von Versicherungsseite gelten sollen.⁴ Unter letzteres fällt insbesondere auch die Frage, inwieweit die staatlichen Krankenversicherungsprogramme, wobei *Medicaid* und *Medicare* die größte Bedeutung zukommt⁵, die Kosten für Off-Label-Therapien erstatten sollen. Die staatlichen Krankenversicherungsprogramme haben hinsichtlich der Regelung der Erstattung von Off-Label-Therapien eine gewisse Vorreiterstellung eingenommen, insbesondere, was die Off-Label-Anwendung von Krebsmedikamenten betrifft.⁶

In der US-amerikanischen Literatur wird häufig zwischen drei Arten von Off-Label-Aktivitäten differenziert: (1) dem Off-Label-Use im eigentlichen Sinne als Anwendung durch den Patienten, der als solcher keiner staatlichen Regulierung unterliegt; (2) der Off-Label-*Prescription* als Verschreibung durch den Arzt, die allein an den medizinischen Standard gebunden ist, sowie (3) der Off-Label-*Promotion* als Bewerbung von Off-Label-Anwendungen durch den pharmazeutischen Unternehmer, die einer massiven staatlichen Regulierung unterliegt.⁷ In den letzten Jahren wurden rekordverdächtige Vergleichssummen in Höhe von mehreren Milliarden Dollar im Zusammenhang mit der illegalen Vermarktung von Off-Label-Therapien erzielt.⁸ Diese hohen Vergleichssummen stehen in einem engen Zusammenhang mit der in den letzten Jahren zunehmend

-
- 2 Radley/Finkelstein/Stafford, Off-Label Prescribing among Office-Based Physicians, Arch. Intern. Med. 2006, S. 1021, 1023.
 - 3 Benson/Brown, Role of NCCN in Integrating Cancer Clinical Practice Guidelines into the Healthcare Debate, American Health & Drug Benefits 2008, S. 28, 33.
 - 4 Behles/Schweim, Off-Label-Use in den USA – Arzneimittelrechtliche und pädiatrische Aspekte, A&R 2006, S. 206.
 - 5 2009 war ca. 1/3 der Gesamtbevölkerung der USA über diese Programme krankenversichert. Vgl. US Census Bureau, Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States 2009, (September 2010), S. 24.
 - 6 Cohen/Wilson/Faden, Off-Label Use Reimbursement, Food Drug L.J. 2009, S. 391.
 - 7 Vgl. u. a. Janssen, A Historical Perspective on Off-Label Medicine: From Regulation, Promotion, and the First Amendment to the Next Frontiers, in: Levy (Hrsg.), Off-Label Communications: A Guide to Sales & Marketing Compliance, 2. Auflage 2009, S. 1, S.3; Salbu, Off-Label Use, Prescription and Marketing of FDA-Approved Drugs, Fla.L.Rev. (1999), S. 181, 188.
 - 8 Vgl. z. B. Press Release, U.S. Department of Justice, Warner Lambert to Pay \$ 430 Million to Resolve Criminal and Civil Health Care Liability Relating to Off-Label Promotion (13. Mai 2004); Press Release, U.S. Attorney for the Eastern District of Pennsylvania, Pharmaceutical company Eli Lilly to Pay Record \$ 1.415 Billion for Off-Label Drug Marketing (15. Januar 2009); Press Release, U.S. Department of Justice, Justice Department Announces Largest Health Care Fraud Settlement in its History: Pfizer to Pay \$ 2.3 Billion for Fraudulent Marketing (2. September 2009).

praktizierten Anwendung des sog. *False Claims Act*⁹ auf Off-Label-Werbesachverhalte durch das U.S. Justizministerium (*Department of Justice, DOJ*), auf die später noch genauer einzugehen ist.

I. Arzneimittelrechtliche Grundlagen¹⁰

Der *Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)* ist das US-amerikanische Bundes-Arzneimittelgesetz.¹¹ Nach dem FDCA ist die *Food and Drug Administration (FDA)*, die U.S.-amerikanische Bundesarzneimittelbehörde, für die Regulierung der Herstellung und Vermarktung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und Medizinprodukten zuständig.¹²

Ein neues Arzneimittel darf nur dann auf dem US-Markt vertrieben werden, wenn es im Rahmen einer sog. *New Drug Application (NDA)* durch die *FDA* zugelassen wurde.¹³ Der Erfolg der *NDA* ist u. a. davon abhängig, dass der Arzneimittelhersteller die Sicherheit (*safety*) und Wirksamkeit (*efficacy*) des Arzneimittels im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (*intended use*¹⁴) nachweisen kann.¹⁵ Der *intended use* eines zugelassenen Arzneimittels ist dabei genau zu umschreiben und muss sich entsprechend im sog. *label*¹⁶, d.h. den Produktinformationen des Arzneimittels wiederfinden; auch dieses unterliegt der Genehmigung durch die *FDA*.¹⁷ Die Zulassung eines Arzneimittels durch die *FDA* gewährleistet daher lediglich, dass der pharmazeutische Unternehmer für den von ihm intendierten bestimmungsgemäßen Gebrauch des Arzneimittels die Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber der *FDA* belegt hat.

II. Begriff des „Off-Label-Use“

Der Begriff des Off-Label-Use hat seinen Ursprung im U.S.-amerikanischen Arzneimittelrecht. Allerdings greift die wörtliche Übersetzung von „Off-Label-Use“ als „Gebrauch außerhalb des Etiketts“ zu kurz. Der arzneimittelrechtliche Begriff des *label(ing)* umfasst nach dem *FDCA* die Gesamtheit der schriftlichen Informationen, die

9 31 U.S.C. (United States Code) §§ 3729-3733.

10 Allgemein zu den Grundlagen des U.S.- Arzneimittelrechts siehe z. B. *Hutt/Merrill/Grossman (Hrsg.)*, Food and Drug Law, 2007, S. 28ff.; *Pisano/Mantus (Hrsg.)*, FDA Regulatory Affairs: A Guide for Prescription Drugs, Medical Devices, and Biologics, 2008.

11 21 U.S.C. §§ 301-399.

12 21 U.S.C. § 393(b)(1).

13 21 U.S.C. § 355.

14 21 C.F.R. (Code of Federal Regulations) §§ 201.128, 801.4.

15 21 U.S.C. § 355(b)(1)(A).

16 21 U.S.C. § 321(k).

17 21 U.S.C. § 355(d).

das Arzneimittel ergänzen oder erläutern: „[...] all labels and other written, printed or graphic matter upon an article or any of its containers or wrappers or accompanying such article“¹⁸. Dabei weist die Formulierung „accompanying such article“ in der *FDCA*-Definition des *Labeling* darauf hin, dass keine körperliche Verknüpfung der Information mit dem Arzneimittel erforderlich ist; nahezu jede Information, die durch den pharmazeutischen Unternehmer oder Händler verbreitet wird und das Arzneimittel ergänzt bzw. erläutert, fällt somit unter den Begriff des *label(ing)*.¹⁹ Eine Übersetzung von *Label* als „informative Texte“ erscheint daher sachgerechter.

Die U.S. Arzneimittelbehörde definiert „Off-Label-Use“ als die Anwendung eines Arzneimittels oder Medizinprodukts, die in wesentlicher Hinsicht von der durch die *FDA* in den informativen Texten (*label*) zugelassenen Nutzung abweicht.²⁰ Solche Abweichungen sind denkbar in zeitlicher Hinsicht (z.B. Dauer der Anwendung oder Zeiträume zwischen der Einnahme), in Bezug auf Menge oder Volumen (Dosierung), die Verabreichungsform oder die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten.²¹ Ebenfalls unter den Begriff des Off-Label-Use nach der *FDA* fällt auch die Anwendung bei einer anderen als der im *label* vorgegebenen Patientenpopulation (z. B. bei Kindern anstatt von Erwachsenen) und der Off-Label-Use im engeren Sinne, also die Verwendung des Arzneimittels bei einer anderen als der zugelassenen Indikation.²² Somit ist der US-amerikanische Begriff des Off-Label-Use um einiges umfassender als der in der deutschen Rechtsordnung verwendete Begriff. Hier besteht in der juristischen Literatur allenfalls Einigkeit darüber, dass die Anwendung in einer anderen als der zugelassenen Indikation unter den Off-Label-Use fällt. Bei der Anwendung bzgl. einer anderen Patientenpopulation oder bei Abweichungen in der Anwendungsart bestehen diesbezüglich schon Zweifel.²³

18 21 U.S.C. § 321(m); verschreibungspflichtige Medikamente (*prescription drugs*) sind dabei *articles* im Sinne des *FDCA* (vgl. 21 U.S.C. § 321 (g)).

19 *Kordel v. United States*, 335 U.S. 345, 350 (1948) führt zu „*accompanying such article*“ in der „*labeling*“-Definition des § 321(m) aus: „One article or thing is accompanied by another when it supplements or explains it, in the manner that a committee report of the Congress accompanies a bill. No physical attachment one to the other is necessary. It is the textual relationship that is significant“.

20 „A use of an approved medical product that is not included in the product’s approved labelling“, Guidance for Industry – Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices (Januar 2009), 74 Fed. Reg. 1694.

21 *Janssen*, in: Levy, Off-label Communications (Fußn. 7), S. 1.

22 Ebd.

23 Vgl. z.B. *Dierks/Finn*, in: Dieners/Reese (Hrsg.), Handbuch des Pharmarechts, 2010, § 7 Rn.16; *Göben*, Der „Off-Label-Use“ von Fertigarzneimitteln: Offene Fragen an der Schnittstelle von Standard, Humanität und Wirtschaftlichkeitsgebot, in: Ahrens/Bar/Fischer/Spickhoff/Taupitz, Medizin und Haftung, Festschrift für Erwin Deutsch zum 80. Geburtstag, 2009, S. 179, 181.

III. Die sog. „Practice-of-Medicine-Exception“

Sowohl der U.S.-Gesetzgeber als auch die *FDA* versuchen, eine Balance zwischen der Arzneimittelsicherheit²⁴ durch die ordnungsgemäße Zulassung von Arzneimitteln auf der einen und der flexiblen Bereitstellung von Arzneimittel-Innovationen zur Erzielung einer qualitativ hochwertigen Versorgung auf der anderen Seite zu erzielen. Deshalb regelt die *FDA* nach einmal erfolgter Zulassung nicht, wie und für was der behandelnde Arzt das Arzneimittel verschreibt.²⁵ Dies unterfällt, wie auch im deutschen Rechtssystem, der Therapiefreiheit des Arztes. Daher kann ein Arzneimittel auch für Anwendungen oder Patientengruppen verschrieben werden, die nicht der *FDA*-Zulassung entsprechen. Diese sog. *Practice-of-Medicine-Exception* ist für Medizinprodukte ausdrücklich gesetzlich geregelt: „Nothing in this chapter shall be construed to limit or interfere with the authority of a healthcare professional to prescribe or administer any legally marketed device to a patient or for a condition or disease within a legitimate health care practitioner-patient relationship.“²⁶ Eine entsprechende gesetzliche Regelung für Arzneimittel findet sich allerdings nicht.

Das Verordnungsermessen des Arztes in Bezug auf Off-Label-Anwendungen wird daher allein eingeschränkt durch eine drohende Haftung wegen ärztlichen Fehlverhaltens (*malpractice*) sowie durch die Verweigerung der privaten Versicherungsgesellschaften oder der staatlichen Gesundheitsprogramme, Off-Label-Verschreibungen zu erstatten.²⁷

Dass die Off-Label-Verschreibung nicht nur rechtlich zulässig ist, sondern häufig auch der Standardtherapie entspricht, hat auch die *FDA* anerkannt: „Off-label uses or treatment regimes may be important and may even constitute a medically recognized standard of care.“²⁸ Ist dies der Fall, setzt sich der Arzt, der die Off-Label-Verschreibung nicht vornimmt, haftungsrechtlichen Ansprüchen aus.²⁹ Der Supreme

24 Nach einer 2006 veröffentlichten Studie fehlt bei 15% aller Off-Label Anwendungen jeglicher wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweis; siehe: *Radley/Finkelstein/Stafford* (Fußn. 2), *Arch. Intern. Med.* 2006, S. 1021, 1026.

25 Ob es sich hierbei um eine Grenze handelt, die weder die *FDA* noch der Gesetzgeber überschreiten darf, ist umstritten. Vgl. hierzu *Washington Legal Foundation v. Friedman*, 13 F. Supp. 2d 51, 55-56: “it appears to be an open question whether the FDA could currently regulate this aspect of the practice of medicine if it wished to do so.”

26 21 U.S.C. § 396.

27 Vgl. u. a. *Salbu* (Fußn. 7), *Fla.L.Rev.* (1999), S. 181, 190; *Joseph/Deaton/Ehsan/Bonanno*, *Enforcement Related to Off-Label Marketing and Use of Drugs and Devices: Where Have We Been and Where Are We Going*; *J. Health & Life Sci. L.* 2009, S. 73, 79.

28 U.S. FDA, *Guidance for Industry: Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles & Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs & Approved or Cleared Medical Devices*, § III (Januar 2009).

29 *Abigail Alliance for Better Access to Dev’tl Drugs v. von Eschenbach*, 495 F.3d 695, 705 (D.C.Cir.2007).

Court bezeichnet den Off-Label-Use gar als wichtige Ergänzung des Zulassungsregimes der *FDA*.³⁰

B. Versuche der Eindämmung des Off-Label-Use

Um die mit der Möglichkeit der legalen Verschreibung von Off-Label-Therapien einhergehenden Risiken zu minimieren, versucht die U.S.-Regierung insbesondere über zwei Wege den Off-Label-Use einzudämmen. Einmal erfolgt dies über ein grundsätzliches Werbeverbot für Off-Label-Therapien durch die Pharmaindustrie (Verbot der *off-label-promotion*).³¹ Zum zweiten erfolgt der Versuch der Einschränkung des Off-Label-Use durch eine eingeschränkte Vergütung von off-label erbrachten Leistungen durch die bundesfinanzierten Krankenversicherungsprogramme, insbesondere *Medicaid* und *Medicare*. Auf beide Aspekte soll im Folgenden näher eingegangen werden.

I. Das Verbot der Off-Label-Werbung

1. Der Begriff der „Werbung“ nach dem Verständnis der FDA

Entsprechend dem *Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)* liegt die Zuständigkeit für die Regulierung der Werbung für verschreibungspflichtige Medikamente bei der Bundesarzneimittelbehörde, der *Food and Drug Administration (FDA)*³² und dort bei der *Division of Drug Marketing, Advertising and Communications (DDMAC)*. Diese umschreibt ihre Aufgabe folgendermaßen: „To protect the public health by assuring prescription drug information is truthful, balanced and accurately communicated. This is accomplished through a comprehensive surveillance, enforcement and education program, and by fostering better communication of labeling and promotional information to both healthcare professionals and consumers.“³³

30 *Buckmann Co. v. Plaintiff's Legal Comm.*, 531 US 341, 350 (2001): der Off-Label –Use sei ein “accepted and necessary corollary of FDA’s mission to regulate this area without directly interfering with the practice of medicine”.

31 Citizen Petition Regarding the Food and Drug Administration’s Policy on Promotion of Unapproved Uses of Approved Drugs and Devices; Request for Comments, 59 Fed. Reg. 59, 820, 59, 821 (18. November 1994).

32 21 U.S.C. §§ 352(a), 353(n), 393(a)-(d); die *Federal Trade Commission (FTC)* reguliert hingegen die Werbung für nicht verschreibungspflichtige Medikamente, 15 U.S.C. §§ 41, 52.

33 Siehe <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm090142.htm> (besucht am 14.04.2011).

Die *FDA* versteht dabei unter „Werbung“ sowohl das sog. *promotional labeling* als auch das sog. *advertising*.³⁴ *Promotional labeling* ist dabei jegliche Warenauszeichnung (*labeling*)³⁵, die nicht unter die Zulassungspflicht der *FDA* fällt.³⁶ Unter die Zulassungspflicht der *FDA* fällt einmal das sog. *professional labeling*³⁷, d.h. die vollständige Verordnungsinformation, inklusive Beipackzettel, sowie das *consumer oriented labeling*³⁸, d.h. die sog. *Medication Guides*, eine Art vereinfachter Verordnungsinformation für den Patienten.

Werbematerialien, die nicht unter den *promotional labeling*-Begriff fallen, sind sog. *advertising*.³⁹ Der Begriff des *advertising* ist nicht im *FDCA* definiert, allerdings lässt sich der Umfang der unter den *advertising*-Begriff fallenden Marketing-Maßnahmen aus § 502(n) des *FDCA*⁴⁰ ableiten, der den Pflichtinhalt von *advertising* für verschreibungspflichtige Arzneimittel festlegt. Danach fallen unter den *advertising*-Begriff eine ganze Reihe mehr oder weniger sichtbarer Marketingpraktiken der Pharmaindustrie: von öffentlich sichtbaren Werbeanzeigen in Fachmagazinen, Zeitungen, Fernsehen und Internet bis hin zu eher verdeckten Marketingpraktiken im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen für medizinisches Personal (sog. *Continued Medical Education, CME*), Äußerungen von Pharmavertretern auf Fachmessen oder bei zielgerichteten Vertreterbesuchen in Arztpraxen oder Krankenhäusern. Nur ein geringer Prozentsatz dieser Werbemaßnahmen muss allerdings zuvor von der *FDA* genehmigt werden.⁴¹ Die Mehrheit wird der *FDA* von den Pharmaunternehmen erst zum Zeitpunkt der ersten Veröffentlichung/Verbreitung übermittelt.⁴²

In *promotional labeling* oder *advertising* aufgestellte Behauptungen dürfen dem Inhalt des von der *FDA* zugelassenen *Labeling* eines Arzneimittels nicht widersprechen.⁴³

34 U.S. Department of Health and Human Services et al., Draft Guidance for Industry: Help-Seeking and Other Disease Awareness Communications by or on Behalf of Drug and Device Firms (Januar 2004), S. 2.

35 Zum Begriff des *labels* siehe oben A. II.

36 U.S. Department of Health and Human Services et al., Draft Guidance for Industry (Fußn. 34), (Januar 2004), S. 2.

37 21 C.F.R. § 201.57 (2008).

38 21 C.F.R. § 208.1.

39 U.S. Department of Health and Human Services et al., Draft Guidance for Industry (Fußn. 34), (Januar 2004), S. 2.

40 Kodifiziert in 21 U.S.C. § 352(n).

41 Siehe 21 C.F.R. §§ 314.500, 310.550; diese betreffen die vorherige Genehmigung von Werbematerialien für Arzneimittel im Rahmen des beschleunigten Zulassungsverfahrens.

42 Vgl. 21 C.F.R. § 314.81(b)(3)(i).

43 21 C.F.R. § 202.1(e)(4).

2. Die aktuelle Rechtslage

Die aktuelle Rechtslage hinsichtlich der Werbung für Off-Label-Therapien stellt sich reichlich komplex und wenig eindeutig dar.

Der *FDCA* selbst enthält kein direktes Verbot der Off-Label-Werbung. Allerdings werden grundsätzlich zwei Vorschriften des *FDCA* für die Rechtsverfolgung der Off-Label-Werbung herangezogen: die sog. *new drug*-Vorschrift⁴⁴ und die *misbranding*-Vorschrift⁴⁵.

Die *new drug*-Vorschrift verbietet die Einführung eines neuen Arzneimittels (*new drug*)⁴⁶ in den zwischenstaatlichen⁴⁷ Handel, wenn dieses und sein Label nicht von einer arzneimittelrechtlichen Zulassung (*New Drug Application, NDA*) gedeckt sind. Somit kann auch die Vermarktung von Anwendungen, die nicht von der Zulassung erfasst sind, d.h. eine sog. Off-Label-Werbung, gegen diese Vorschrift verstoßen, vorausgesetzt es ist nachgewiesen, dass der pharmazeutische Unternehmer informative, mit dem Arzneimittel verknüpfte (*accompanied*)⁴⁸ Texte (*Label*) in den zwischenstaatlichen Handel einführt und diese Texte das Arzneimittel für eine nicht zugelassene Anwendung verordnen, empfehlen oder vorschlagen (*prescribe, recommend or suggest*).⁴⁹

Die *misbranding*-Vorschrift verbietet die Einführung eines mit falscher Kennzeichnung versehenen Arzneimittels (*misbranding*) oder eines gefälschten Arzneimittels (*adulteration*) in den zwischenstaatlichen Handel. Ein Arzneimittel ist u. a. dann falsch gekennzeichnet (*misbranded*), wenn seine informativen Texte (*label*) falsche oder irreführende Informationen enthalten⁵⁰ oder keine geeigneten Anwendungshinweise beinhalten.⁵¹ Die Bewerbung eines Arzneimittels für eine Anwendung, die nicht im Label aufgeführt ist, führt somit dazu, dass das Arzneimittel *misbranded* (falsch gekennzeichnet)

44 21 U.S.C. § 331(d).

45 21 U.S.C. § 331(a).

46 *New Drug* wird im *FDCA* definiert als „Any drug the composition of which is such that such drug is not generally recognized, among experts qualified by scientific training and experience to evaluate the safety and effectiveness of drugs, as safe and effective for use under the condition *prescribed, recommended, or suggested in the labeling thereof*...” (21 U.S.C. § 321(p)). Näher führt 21 C.F.R. § 310.3 diesbezüglich aus „The newness of a drug may arise by reason (among other reasons) of ...[t]he newness of such drug in diagnosing, curing, mitigating, treating or preventing disease, or to affect a structure or function of the body, even though such drug is not a new drug when used in another disease or to affect another structure of function of the body.” (21 C.F. R. § 310.3 (h)(4)).

47 Mit „zwischenstaatlichem Handel“ ist der Handel zwischen den Bundesstaaten gemeint; vgl. 21 U.S.C. § 321(b).

48 Siehe oben unter A.II.

49 21 U.S.C. § 321(p).

50 21 U.S.C. § 352(a): *false or misleading*.

51 21 U.S.C. § 352(f): *inadequate directions for use*; 21 C.F.R. § 201.5 definiert *adequate directions for use* als “directions under which the layman can use a drug safely and for the purpose for which it is intended.”

net) ist; die Aufnahme einer nicht zugelassenen Anwendung in das Label führt dazu, dass das Arzneimittel *adulterated* (gefälscht) ist.⁵²

Die Bewerbung eines Arzneimittels fällt dann potentiell unter die *new drug-* bzw. *misbranding*-Vorschrift, wenn sie zum Zweck der Erläuterung der Verwendungsmöglichkeiten durch den Hersteller verbreitet wird. Dies ist selbst dann der Fall, wenn sie nicht Teil der Arzneimittelverpackung ist. Entscheidend für die Anwendung beider Vorschriften ist dabei, ob der vom pharmazeutischen Unternehmer beworbene bestimmungsgemäße Gebrauch (*intended use*) des Arzneimittels nicht von der *FDA*-Zulassung erfasst ist.⁵³ Dabei kann zum Nachweis des bestimmungsgemäßen Gebrauchs eines Arzneimittels laut *FDA* nicht nur auf die informativen Texte eines Arzneimittels zurückgegriffen werden, sondern auch auf Informationen, die durch den pharmazeutischen Unternehmer selbst oder auf dessen Veranlassung hin verbreitet werden (beispielsweise im Rahmen von medizinischen Fortbildungsveranstaltungen, Symposien, Kopien von wissenschaftlichen Zeitschriftenartikeln etc.).⁵⁴ Somit besteht über die *new drug-* und *misbranding*- Vorschriften ein faktisches umfassendes Verbot der Werbung für Off-Label-Abwendungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Unter der Erwägung, dass zur Sicherstellung eines hohen Versorgungsniveaus Ärzte möglichst zeitig qualitativ hochwertige Informationen über medizinische Innovationen erhalten sollten, macht die *FDA* von diesem grundsätzlichen Verbot der Off-Label-Werbung zwei Ausnahmen.⁵⁵

Pharmazeutische Unternehmer dürfen zum einen unaufgeforderte Anfragen (sog. *unsolicited requests*) aus Laien- oder Fachkreisen zu einer Off-Label-Anwendung ihres Arzneimittels beantworten. Dies ist seit langem Verwaltungspraxis der *FDA*.⁵⁶

Zum anderen ist die Verbreitung wissenschaftlicher Publikationen durch den pharmazeutischen Unternehmer, die den Off-Label-Use eines Arzneimittels zum Inhalt haben, unter bestimmten Voraussetzungen zulässig, auch wenn die *FDA* in einer solchen Verbreitung lange Zeit einen Verstoß gegen das Verbot der Off-Label-Werbung sah.⁵⁷ Der *Food and Drug Modernization Act (FDAMA)*⁵⁸ von 1997 ergänzte den *FDCA* dahingehend, dass er die Verbreitung wissenschaftlicher Publikationen durch den Pharmahersteller unter engen Voraussetzungen zuließ: Der in der Publikation beschriebene

52 Vgl. *United States v. Caputo*, 288 F. Supp. 2d 912, 920.

53 Vgl. 21 U.S.C. § 321(k)-(n); zum Begriff des *intended use* siehe auch unter A. I.

54 21 C.F.R. §§ 201.128, 801.4: „The intent is determined by such persons' expressions or may be shown by the circumstances surrounding the distribution of the article. This objective intent may, for example, be shown by labeling claims, advertising matter, or oral or written statements by such persons and their representatives.”

55 *Du Val/Thompson*, Off-label discussion before and during clinical trials – avoiding off-label pitfalls, in: Levy (Fußn. 7), S. 57, 70.

56 Nach deutschem Recht fallen solche Anfragen schon gar nicht unter den Werbegriff des Heilmittelwerbegesetzes, vgl. § 1 Abs. 5 HWG.

57 Vgl. u. a. *Joseph/Deaton/Ehsan/Bonanno* (Fußn. 27), J. Health & Life Sci. L. 2009, S. 73, 93.

58 Pub. L. No. 105-115 (27. November 1997), § 401; kodifiziert in 21 U.S.C. § 360aaa.

Off-Label-Use musste Inhalt eines bereits gestellten oder bald zu stellenden Neuantrags bzw. einer Änderungsanzeige bei der *FDA* sein. Zudem musste das Pharmaunternehmen alle Informationen über den Off-Label-Use, die auf diesem Wege verbreitet werden sollten, zunächst der *FDA* zur Prüfung vorlegen.⁵⁹

In *Washington Legal Foundation v. Friedman (WLF II)*⁶⁰ erklärte das Gericht der 1. Instanz diese Vorschrift des *FDAMA* wegen Verstoßes gegen die Redefreiheit des 1. Zusatzartikels der U.S.-Verfassung für verfassungswidrig. Bei der Off-Label-Werbung für zugelassene Arzneimittel handele es sich um die Verbreitung von Informationen und damit eine Form von Rede (*Speech*), die unter den Schutz des 1. Zusatzartikels falle. Das Berufungsgericht stimmte inhaltlich mit dieser Auffassung überein, hob das Urteil aber schließlich wegen Zugeständnissen der *FDA* in der Auslegung der Vorschriften des *FDAMA* auf.⁶¹

Schließlich trat die verfassungsrechtlich umstrittene Regelung des *FDAMA* aufgrund einer *Sunset*-Klausel im September 2006 außer Kraft. Seitdem existiert keine rechtlich verbindliche Regelung, die die Grenzen zwischen einer erlaubten und einer verbotenen Verbreitung von Off-Label-Publikationen durch pharmazeutische Unternehmer festlegt und an der sich diese orientieren können.

Im Januar 2009 erließ die *FDA* eine Empfehlung zur Verbreitung von wissenschaftlichen Publikationen mit denen Hersteller über neue, noch nicht zugelassene Einsatzfelder von zugelassenen Arzneimitteln oder Medizinprodukten berichten.⁶² Die Empfehlung legt dabei genau fest, welche Informationen über neue Off-Label-Therapien, durch wen und auf welche Weise veröffentlicht werden dürfen. Beispielsweise muss der den Artikel veröffentlichende Verlag einen unabhängigen Redaktionsausschuss vorweisen, der Inhalt des Artikels muss nachweislich frei vom Einfluss des pharmazeutischen Unternehmens sein, der Artikel muss in ungekürzter Originalfassung verbreitet werden und eine Kopie des Original- *Labels* enthalten.⁶³ Zudem muss sich der Inhalt des Artikels beziehen auf „adequate and well-controlled clinical investigations that are considered

59 21 U.S.C. § 360aaa(b)(1)(A).

60 56 F. Supp.2d 81, 84 (D.D.C. 1999); in *WLF I* (13 F. Supp. 2d 51, 74 (D.D.C. 1998)) hatte das Gericht 1. Instanz bereits die durch die *FDA* im Dezember 1997 erlassene Empfehlung *Final Guidance on Industry-Supported Scientific and Educational Activities* (62 Fed. Reg. 64, 074, 3. Dezember 1997) wegen Verstoßes gegen den 1. Zusatzartikel für verfassungswidrig erklärt. Die Empfehlung verbot pharmazeutischen Unternehmen „to promote unapproved products or unapproved uses of approved products, either directly or indirectly, such as through industry-supported scientific and educational activities“ (64,081).

61 *WLF III*, 202 F.3d 331, 336 (D.C.Cir. 2000). Näher zur Verfassungswidrigkeit des 21 U.S.C. § 360aaa vgl. z. B. *Hall/Sobotka*, Inconsistent Government Policies: Why FDA Off-Label Regulation Cannot Survive First Amendment Review Under Greater New Orleans, Food Drug L. J. 2007, S. 1; *Leghorn/Brophy/Rother*, The First Amendment and FDA Restrictions on Off-Label Uses: The Call for a New Approach, Food Drug L. J. 2008, S. 391; *Rogers*, Freedom of Speech and the FDA's Regulation of Off-Label Drug Uses, Geo.Wash.L.Rev. 2008, S. 1429.

62 *Guidance for Industry – Good Reprint Practices* (Fußn. 27), (Januar 2009), 74 Fed. Reg. 1694.

63 Ebd. S. 4.

scientifically sound by experts with scientific training and experience to evaluate the safety or effectiveness of the drug or device.”⁶⁴ Die neue Empfehlung ist insofern liberaler als die außer Kraft getretene Vorschrift des *FDAMA* als die Erfordernisse der ergänzenden Antragstellung sowie der Vorlage bei der *FDA* wegfallen. Allerdings handelt es sich bei den sog. *Guidance of Industry* um bloße Empfehlungen, die zwar die aktuelle Meinung der *FDA* wiedergeben, aber weder für die Industrie noch die *FDA* gesetzlich bindende Wirkung entfalten.⁶⁵ Insoweit bietet also auch die *FDA*-Empfehlung kein Mehr an Rechtssicherheit für die Pharmaunternehmen.

3. Ahndung von Verstößen gegen das Werbeverbot

a. Der *Food, Drug and Cosmetics Act (FDCA)*

Der *Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)* selbst enthält eine Reihe von Sanktionsmöglichkeiten (*enforcement-options*), um Verstöße gegen die *misbranding* oder *new drug* Vorschriften zu ahnden: Beschlagnahme des Produkts (*product seizure*)⁶⁶, gerichtliche Unterlassungsverfügung (*injunction*)⁶⁷, Ausschluss von der Herstellung von Arzneimitteln für den US-amerikanischen Markt (*debarment*)⁶⁸, Geldstrafen und Haftstrafen (*fines and imprisonment*)⁶⁹ sowie Zivilstrafen (*civil penalties*)⁷⁰. Zudem setzt sich der pharmazeutische Unternehmer einer Reihe von zivilrechtlichen Haftungsansprüchen aus.⁷¹ Die *FDA* selbst ist dabei beschränkt auf sog. administrative Maßnahmen. Im Zusammenhang mit unrechtmäßiger Arzneimittelwerbung beschränken sich diese auf sog. *untitled*⁷² oder *warning letters*⁷³, offizielle Schreiben der *FDA*, in denen diese bestimmte Werbemaßnahmen für unzulässig erklärt und entsprechende Korrekturmaß-

64 Ebd.

65 So die *FDA* in Ebd. S. 1: „This guidance document represents the Food and Drug Administration’s current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public.”

66 21 U.S.C. § 334.

67 21 U.S.C. § 332.

68 21 U.S.C. § 335a.

69 21 U.S.C. § 333.

70 21 U.S.C. § 335b.

71 Vgl. z. B. *In re Gilead Scis. Secs. Litig.*, 536 F.3d 1049 (9th Cir. 2008); *In re Epogen & Aranesp Off-Label Mktg. & Sales Practs. Litig.* 590 F.Supp.2d 1282, 1292.

72 “Untitled letters address promotion violations that are less serious than those addressed in warning letters... In such letters, the DDMAC usually requests that a company take specific action to bring the company in compliance within a certain amount of time, usually 10 working days.”, U.S. Department of Health & Human Services et al., *The CDER Handbook* (2008), S. 53.

73 “Warning letters are written communications from FDA, in this case DDMAC, to a company notifying the company that DDMAC considers one or more promotional pieces or practices to be in violation of the law. If the company does not take appropriate and prompt action, as requested in the warning letter, to correct violation, there may be further enforcement action without further notice.”, ebd. S. 53/54.

nahmen verlangt. Will die *FDA* allerdings ein zivil- oder strafrechtliches Verfahren unter dem *FDCA* einleiten, muss sie den Fall an die *Office for Consumer Litigation (OCL)* des US Justizministeriums (*Department of Justice, DOJ*) weiterleiten. Dieses kann auch von sich aus, ohne Mitwirkung der *FDA*, tätig werden.⁷⁴

b. Der *False Claims Act (FCA)*⁷⁵

Relativ neu ist die Ahndung von Verstößen gegen das Off-Label-Werbeverbot unter dem *False Claims Act (FCA)*.

Bis vor kurzem übte die *FDA* die Regulierungs- und Vollzugskompetenz bei unrechtmäßiger Arzneimittelwerbung so gut wie alleine aus.⁷⁶ Dabei beschränkte sie sich meist auf die ihr zur Verfügung stehenden mildernden, administrativen Maßnahmen und setzte auf die Überprüfung von informativen Texten und Werbemaßnahmen im Einzelfall.⁷⁷ Von den zwischen 2003 und 2007 durch die *FDA* identifizierten Verstößen gegen das Off-Label-Werbeverbot leitete die *FDA* keinen zur zivil- oder strafrechtlichen Verfolgung an das U.S.-Justizministerium weiter.⁷⁸ Diese Taktik der *FDA* wurde und wird häufig als nicht ausreichend im Kampf gegen unlautere Marketingpraktiken der pharmazeutischen Industrie kritisiert.⁷⁹

Die zurückhaltende Vorgehensweise der *FDA* hat somit sicher dazu beigetragen, dass sich das U.S.-Justizministerium zunehmend selbst mit Verstößen gegen den *FDCA* durch Off-Label-Werbung befasst.⁸⁰ Dabei stützt es sich immer häufiger auf den *False Claims Act (FCA)*, obwohl der *FDCA*, wie oben erwähnt, über eigene Sanktionsmöglichkeiten verfügt.

Der *False Claims Act* stellt betrügerische Handlungen zuungunsten der öffentlichen Hand unter Strafe: „Any person who knowingly presents or causes to be presented to

⁷⁴ 28 C.F.R. § 0.45(j).

⁷⁵ 31 U.S.C. §§ 3729-3733. Allgemein zum *False Claims Act* siehe Doyle, Qui Tam: The False Claims Act and Related Federal Statutes, Congressional Research Service (CRS) Report for Congress (6. August 2009).

⁷⁶ Girard, Punishing pharmaceutical companies for unlawful promotion of approved drugs: why the False Claims Act is the wrong Rx, J.Health Care L. & Pol'y 2009, S. 119, 124; vgl. auch Memorandum of Understanding between the Federal Trade Commission and the Food and Drug Administration, 36 Fed. Reg.- 18,539 (16. September 1971): „The Food and Drug Administration has primary responsibility for preventing misbranding of... drugs... shipped in interstate commerce.”

⁷⁷ Girard (Fußn. 76), J.Health Care L. & Pol'y 2009, S. 119, 126.

⁷⁸ U.S. Government Accountability Office, Prescription Drugs: FDA's Oversight of the Promotion of Drugs for Off-Label-Uses, Juli 2008, S. 26.

⁷⁹ U.S. General Accounting Office, Prescription Drugs: FDA Oversight of Direct-to-Consumer Advertising Has Limitations, Oktober 2002: “While generally effective at halting the dissemination of advertisements it reviews and identifies as misleading, FDA's oversight of DTC advertising has limitations. (...) FDA's oversight has not prevented some pharmaceutical companies from repeatedly disseminating new misleading advertisements....” (S.4).

⁸⁰ Girard (Fußn. 76), J. Health Care L. & Pol'y 2009, S. 119, 126.

the United States Government a false or fraudulent claim for payment is liable to the US Government for a civil penalty plus three times the amount of damages.”⁸¹

Der Sachverhalt der Off-Label-Werbung wird dabei durch das US Justizministerium folgendermaßen unter den *FCA* subsumiert: die unrechtmäßige Vermarktung der Off-Label-Anwendung durch den Pharmaunternehmer sei der maßgebliche Anstoß für die Entscheidung des verschreibenden Arztes, eine Off-Label-Verordnung vorzunehmen und dann diesbezüglich einen ungerechtfertigten Erstattungsantrag an eines der bundesfinanzierten Krankenversicherungsprogramme zu stellen.⁸² So sah sich beispielsweise das Pharmaunternehmen Warner-Lambert einer Klage von über 430 Millionen Dollar gegenüber, die u. a. mit einem durch unlautere Marketingpraktiken hinsichtlich des Off-Label-Use des Medikaments Neurontin entstandenen Schadens für das staatliche Krankenversicherungsprogramm Medicaid begründet wurde.⁸³ Im Januar 2009 zahlten Eli Lilly und Pfizer, zwei der größten Pharmaunternehmen in den USA, Vergleichssummen von \$ 1,4 Milliarden bzw. \$2,3 Milliarden. Lilly wurde beschuldigt, sein für die Behandlung von Schizophrenie zugelassenes Medikament Zyprexa für nicht zugelassene Indikationen, insbesondere die Behandlung von Essstörungen und Altersdemenz, vermarktet zu haben. Das Unternehmen gab zu, seine Handelsvertreter speziell für die Off-Label-Vermarktung des Arzneimittels ausgebildet zu haben.⁸⁴ Dem Pfizer-Vergleich lag u. a. die Off-Label-Vermarktung des Arthritis-Arzneimittels Bextra für die akute und chirurgische Schmerzbehandlung zu Grunde.⁸⁵

Die zunehmende Beliebtheit der Verfolgung von Off-Label-Werbung unter dem *FCA* hat insbesondere zwei Gründe:

Zum einen lassen sich über den *FCA* um einiges höhere Geldstrafen erzielen als durch die Rechtsverfolgung über den *FDCA* selbst. Rechtsfolge eines Verstoßes gegen den *FCA* ist ein Bußgeld (*civil penalty*) von \$ 5500 bis \$10.000 pro fälschlich geltend gemachter Forderung sowie die Haftung in Höhe des Dreifachen der erzielten Haftungssumme (*triple damages*) als Strafschadensersatz⁸⁶ (*punitive damages*⁸⁷).

81 31 U.S.C. § 3729 (a)(1).

82 *Burroughs/Levy/Schwab/Paik*, Off-Label Promotion: Government Theories of Prosecution and Facts That Drive Them, in: Levy, Off-label communications (Fußn. 7), S. 133, 135; *Girard* (Fußn. 76) *J. Health Care L. & Pol’y* 2009, S. 119, 140; siehe auch *United States ex rel. Franklin v. Parke-Davis*, 147 F. Supp. 2d 39, 52 : “ Thus, the alleged [False Claims Act] violation arises – not from unlawful off-label marketing itself – but from the submission of Medicaid claims for uncovered off-label uses induced by Defendant’s fraudulent conduct.”.

83 Press Release, U.S. Department of Justice, Warner Lambert to Pay \$ 430 Million to Resolve Criminal and Civil Health Care Liability Relating to Off-Label Promotion (13. Mai 2004).

84 Press Release, U.S. Attorney for the Eastern District of Pennsylvania, Pharmaceutical company Eli Lilly to Pay Record \$ 1.415 Billion for Off-Label Drug Marketing (15. Januar 2009).

85 Press Release, U.S. Department of Justice, Justice Department Announces Largest Health Care Fraud Settlement in its History: Pfizer to Pay \$ 2.3 Billion for Fraudulent Marketing (2. September 2009); *Wilson*, Pfizer sets \$2.3 Billion Settlement, *WALL ST J* (27. Januar 2009).

86 31 U.S.C. § 3729 (a)(1).

Zum anderen ist der *FCA* ein sog. *Qui-Tam*⁸⁸-Gesetz, d.h. eine Privatperson (der sog. *relator* oder *whistleblower*) kann gegen eine Betrugshandlung zuungunsten des Staates stellvertretend für diesen Klage erheben. Das Justizministerium kann dann entscheiden, ob es das Verfahren übernimmt.⁸⁹ Dies ist aber bei weniger als 25% der *Qui-tam*-Verfahren der Fall.⁹⁰ Der zivile Kläger erhält bei Erfolg der Klage 15-30% der erzielten Schadensersatzsumme bzw. Vergleichssumme als Belohnung⁹¹, ein nicht unerheblicher finanzieller Anreiz für das *whistleblowing*. Dies erklärt auch, warum die Anzahl der auf dem *FCA* basierenden Klagen von (ehemaligen Angestellten) großer Pharmaunternehmen stetig zunimmt. Ein erheblicher Vorteil der *Qui-tam*-Klage für das Justizministerium ist, dass ein Großteil der Ermittlungsarbeit durch den privaten Kläger übernommen wird, häufig Angestellte des beklagten Unternehmens, die einen entsprechend besseren Zugang zu unternehmensinternen Informationen haben.⁹² Zum Schutz des *whistleblowers* werden die *Qui-tam*-Klagen nach dem *FCA* für mindestens 60 Tage nach Klageerhebung unter Verschluss gehalten.⁹³

Rechtskräftige Verurteilungen nach dem *FCA* (sowie dem *FDCA*) können zudem zu einem Ausschluss des verurteilten Pharmaunternehmens von der Leistungserbringung an die Bundesgesundheitsprogramme wie Medicaid oder Medicare führen.⁹⁴ Nach diesem Ausschlussregime, das von der *Office of the Inspector General* des US- Gesundheitsministeriums verwaltet wird, wird ein wegen *health care fraud* (Betrug zum Nachteil des Gesundheitswesens) verurteiltes Unternehmen für mindestens fünf Jahre von der Leistungserbringung an Bundesgesundheitsprogramme ausgeschlossen. Dieser Ausschluss von Medicare, Medicaid und anderen staatlichen Krankenversicherungsprogrammen würde für die Mehrheit der Pharmaunternehmen den sicheren finanziellen Ruin bedeuten. Dies erklärt auch, warum Unternehmen bereit sind, hohe Vergleichssummen zu zahlen, anstatt das Risiko einer Verurteilung in einem Prozess wegen unrechtmäßiger Off-Label-Werbung einzugehen.⁹⁵

87 Bei den *punitive damages* steht nicht der Gedanke der finanziellen Kompensation im Vordergrund, sondern der Straf- und Abschreckungszweck. Dieser Strafschadensersatz wird dem Kläger im Zivilprozess über den real erlittenen Schaden hinaus zuerkannt; siehe *Hay*, US-Amerikanisches Recht, 4. Auflage 2008, S. 141.

88 *Qui tam pro domino rege quam pro se ipso in hac parte sequitur* – “der in dieser Sache für den Herrn König so [wie] für sich selbst klagt“. 31 U.S.C. § 3730 (b)-(d) beschreibt das *Qui-tam*-Verfahren im Rahmen des False Claims Act.

89 31. U.S.C. § 3730 (b) (2).

90 *Burroughs/Levy/Schwab/Paik* (Fußn. 82), in: Levy, Off-label communications (Fußn. 7), S. 133, 135.

91 31 U.S.C. § 3730 (d) (1),(2).

92 *Girard* (Fußn. 76), J.Health Care L. & Pol’y 2009, S. 119, 139.

93 31. U.S.C. § 3730 (b) (2).

94 42 U.S.C. § 1320 a -7.

95 *Joseph/Deaton/Ehsan/Bonanno* (Fußn. 27), J. Health & Life Sci. L. 2009, S. 73, 80: “the “nuclear option” of potential federal program exclusion”.

Die Anwendung des *FCA* bei der Rechtsverfolgung von Off-Label-Werbung wird z. T. vehement kritisiert, insbesondere von Seiten des juristischen Schrifttums: Durch die Möglichkeit der Qui-tam-Klage würde die traditionelle *Gate-keeping*-Funktion der *FDA* zu Beginn von Off-Label-Verfahren bei der Bewertung der in Frage stehenden Marketingaktivitäten völlig übergangen.⁹⁶ Stattdessen werde durch die Anwendung des *FCA* der Ermessensspielraum der *FDA* bei der Ahndung von Verstößen gegen den *FDCA* auf das Justizministerium übertragen, dessen Fokus auf der Erzielung hoher Geldstrafen liege und dessen Expertise im Bereich des Arzneimittel-*Labeling* und der Arzneimittelwerbung begrenzt sei. Der eigentliche Grund für die Beschränkung der Off-Label-Aktivitäten pharmazeutischer Unternehmen, nämlich Förderung und Schutz der öffentlichen Gesundheit, trete dabei vollends in den Hintergrund.⁹⁷ Zudem sei auch der vom Justizministerium angeführte Kausalitätszusammenhang, mit dem er die Anwendbarkeit des *FCA* begründe, mehr als fraglich: Zur Führung des Kausalitätsnachweises müsste das Justizministerium eigentlich jedes einzelne Erstattungsgesuch der off-label-verschreibenden Ärzte untersuchen und nachweisen, dass dieses durch das Marketingverhalten des Pharmaunternehmens im Sinne der *sine qua non* verursacht wurde und die Bundesbehörde dem Erstattungsgesuch nicht hätte stattgeben dürfen.⁹⁸ Um nachzuweisen, dass einem Erstattungsgesuch unrechtmäßigerweise stattgegeben wurde, muss dieser nachweislich nicht medizinisch notwendig gewesen sein.⁹⁹ Letzteres Argument greift mit Inkrafttreten des *Fraud Enforcement and Recovery Acts (FERA)*¹⁰⁰ am 20. Mai 2009 mehr oder weniger ins Leere. *FERA* novelliert die zivilen Haftungsvorschriften des *FCA* und erweitert deren Anwendungsbereich erheblich. Danach ist nicht mehr erforderlich, dass tatsächlich ein Erstattungsantrag bei einer Bundesbehörde eingegangen ist.¹⁰¹

II. Die Deckung (coverage) von Off-Label-Therapien durch Medicaid und Medicare

Neben der Rechtsverfolgung unzulässiger Off-Label-Werbung versucht die US-Regierung die Verschreibung von Off-Label-Anwendungen dadurch einzudämmen, dass diese durch die (zumindest teilweise) bundesfinanzierten Krankenversicherungsprogramme (wie z.B. *Medicare* oder *Medicaid*) nur unter sehr engen Voraussetzungen erstattet werden.

96 *Girard* (Fußn. 76), *J.Health Care L. & Pol'y* 2009, S. 119, 148.

97 *Ebd.* S. 150.

98 *Ebd.* S. 155.

99 42 U.S.C. § 1395y (a) (1).

100 Public Law No. 111-21.

101 *Burroughs/Levy/Schwab/Paik* (Fußn. 82), in: *Levy, Off-Label Communications* (Fußn. 7), S. 133, 136.

1. Medicaid¹⁰²

Medicaid ist das im Rahmen des *Social Security Act of 1965*¹⁰³ eingeführte und aus dem Steueraufkommen der Bundesstaaten und des Bundes paritätisch finanzierte staatliche Krankenversicherungsprogramm für Bürger mit geringem Einkommen.¹⁰⁴ 15,7% der US-Bevölkerung (47,8 Millionen Individuen) sind über das *Medicaid*-Programm krankenversichert.¹⁰⁵ Mit vollständiger Umsetzung des am 23. März 2010 in Kraft getretenen *Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA)*¹⁰⁶ wird sich diese Zahl jedoch erheblich erhöhen.¹⁰⁷ Der Bund kommt für 50-80% der *Medicaid*-Kosten der Bundesstaaten auf und legt Minimalanforderungen für Anspruchsberechtigung und Leistungsumfang fest.¹⁰⁸ Im Gegensatz zu *Medicare*, das Beiträge, Selbstbehalte und Vorleistungen wie eine klassische Krankenversicherung kennt, ist *Medicaid* eine sozialhilfeartige Leistung, die an eine Bedürftigkeitsprüfung geknüpft ist.¹⁰⁹ Obwohl die einzelnen Bundesstaaten nicht verpflichtet sind, sich an *Medicaid* zu beteiligen, sind sie, wenn sie sich für eine Beteiligung entschieden haben, hinsichtlich der Pflichtleistungen an die bundesgesetzlichen Vorgaben gebunden.¹¹⁰ Bei der Abdeckung ambulanter verschreibungspflichtiger Medikamente handelt es sich um eine freiwillige Leistung (*optional service*).¹¹¹ Aber auch hier gilt: hat der Bundesstaat diese Leistung in sein Leistungsprogramm aufgenommen, ist er diesbezüglich an die Vorgaben der Bundesgesetze

102 Titel 19 des *Social Security Act*: 42 U.S.C. §§ 1396-1396w.

103 *Social Security Amendments of 1965*, Pub.L.No.89-97, 79 Stat. 286 (1965).

104 Aktuell sind nicht alle einkommensschwachen Personen, sondern nur bestimmte, gesetzlich definierte Personengruppen (*categorically needy persons*) *Medicaid*-berechtigt, wie z.B. Schwangere oder Kinder unter sechs Jahren.

105 *US Census Bureau*, Health Insurance Coverage in the United States: 2009 (Fußn. 5), S. 24.

106 Pub. L. No.111-148, 124 Stat. 119 (2010); für eine detaillierte Darstellung siehe *CCH's Law, Explanation and Analysis of the Patient Protection and Affordable Care Act*, Volume 1, 2, 2010. Der *PPACA* bildet zusammen mit der am 30. März 2011 in Kraft gesetzten *Health Care and Education Reconciliation Bill* (Pub. L. No. 11-149) die Basis für die amerikanische Gesundheitsreform.

107 Ab 2014 sind alle Amerikaner, die weniger als 133% des nationalen Existenzminimums verdienen (2009: \$ 10.830 für Alleinstehende) *Medicaid*-berechtigt. Damit wird der *Medicaid*-Versicherungsschutz zum ersten Mal in seiner Geschichte allein auf Basis des Einkommens und unabhängig von der familiären Situation gewährt. Nach Schätzung der *Congressional Budget Office* bedeutet dies einen Zuwachs von ca. 16 Millionen Versicherten, vgl. *Oberlander/Marmor*, The Health Bill Explained at Last, New York Review 2010, S. 61. Zur amerikanischen Gesundheitsreform allgemein siehe: *Nather*, The New Health Care System – Everything You Need to Know, 2010; *The Staff of The Washington Post*, America's New Health-Care Law and What It Means for Us All, 2010.

108 *Hsuan*, Medicaid Coverage for Race-Based Drugs, Colum. J.L. & Soc. Probs. 2008, S. 443, 453.

109 Vgl. 42 U.S.C. § 1396; *Young*, Will Everyone Get Their Best Medicine? Implications for Off-Label Use of Pharmaceuticals in an American Universal Healthcare Regime, Saint Louis University Journal of Health Law & Policy 2008, S. 233, 249.

110 42 U.S.C. § 1396a.

111 *Congressional Research Service (CRS) Report for Congress*, Prescription Drug Coverage under Medicaid, 6. Februar 2008, S. 3.

gebunden.¹¹² Aktuell sind ambulante verschreibungspflichtige Medikamente in allen 50 Bundesstaaten sowie dem District of Columbia vom *Medicaid*-Versicherungsschutz umfasst.¹¹³

2. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch Medicaid

Medicaid erstattet nur sog. *covered outpatient drugs*, d.h. vom Versicherungsschutz umfasste ambulante Arzneimittel, die zudem unter einen der zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem Gesundheitsministerium bzw. den *Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)*¹¹⁴ geschlossenen Rabattverträge fallen müssen.¹¹⁵ Vom Versicherungsschutz umfasst, d. h. *covered outpatient drugs*, sind dabei jene Arzneimittel, die von der *FDA* zugelassen und für eine medizinisch anerkannte (*medically accepted*) Indikation verschrieben werden¹¹⁶. Medizinisch anerkannt ist eine Indikation entweder dann, wenn sie durch die *FDA*-Zulassung erfasst wird, oder, im Falle einer Off-Label-Indikation, wenn sie in den sog. *Congressional Compendia*, d.h. in bestimmten gesetzlich festgelegten Arzneimittelkompendien zitiert wird.¹¹⁷

Der *Social Security Act* listet als relevante Kompendien jene, die herausgegeben werden durch: (i) *American Hospital Formulary Service Drug Information*; (ii) *United States Pharmacopeia-Drug Information* (bzw. die Nachfolgapublikationen) sowie (iii) *DRUGDEX Information System*.¹¹⁸ Diese Kompendien enthalten eine umfassende Liste von zugelassenen Arzneimitteln, inklusive einer Zusammenfassung der jeweiligen pharmakologischen Charakteristiken, Informationen zur Dosierung sowie häufig Empfehlungen zu den Anwendungsbereichen.¹¹⁹

Unter bestimmten Voraussetzungen können die Einzelstaaten aber auch solche Arzneimittel vom Versicherungsschutz ausnehmen, die für eine medizinisch anerkannte Indi-

112 *Doe v. Chiles*, 136 F.3d 709, 714: „once a state decides to provide an optional service, that service becomes part of the state Medicaid plan and is subject to the requirements of federal law.“; siehe auch 42 U.S.C. § 1396d(a)(12).

113 *CRS Report for Congress*, Prescription Drug Coverage under Medicaid (Fußn. 111), S. 3.

114 Die *CMS* ist die Bundesbehörde, die mit der Verwaltung von *Medicare* und *Medicaid* betraut ist.

115 42 U.S.C. § 1396r-8(a)(1). *Covered outpatient drugs*, die nicht durch einen Rabattvertrag abgedeckt sind, dürfen nur in wenigen Ausnahmefällen erstattet werden: 42 U.S.C. §§ 1396r-8(a)(3), 1396b(i)(10)(A).

116 42 U.S.C. § 1396r-8(d)(1)(B)(i) sieht ausdrücklich vor, dass ein Staat den Versicherungsschutz für eine *covered outpatient drug* aufheben bzw. einschränken kann, wenn diese nicht für eine medizinisch anerkannte Indikation verschrieben wurde.

117 42 U.S.C. § 1396r-8(k)(6) definiert *medically accepted indication* als “any use for a covered outpatient drug which is approved under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act or the use of which is supported by one or more citations included or approved for inclusion in any of the compendia described in subsection (g)(1)(b)(i).”

118 § 1396r-8(g)(1)(B)(i).

119 *Sox*, Evaluating Off-Label-Uses of Anticancer Drugs: Time for a Change, *Annals of Internal Medicine* 2009, S. 353.

kation verschrieben wurden, d.h. grundsätzlich vom Medicaid-Versicherungsschutz umfasst sind.

Zum einen können die Bundesstaaten eine Positivliste (sog. *formulary*) aufstellen.¹²⁰ Diese muss durch ein medizinisches Expertenkomitee erstellt werden und listet jene Arzneimittel auf, die vom Versicherungsschutz erfasst werden. Das Komitee kann dabei all jene Arzneimittel vom Versicherungsschutz ausschließen, die, im Vergleich zu alternativen Arzneimitteln auf der Liste, keinen signifikanten, klinisch relevanten therapeutischen Vorteil in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit oder Therapieergebnis für die Behandlung einer konkreten Patientenpopulation aufweisen.¹²¹ Stellt ein Bundesstaat keine Positivliste auf, gilt automatisch der Deckungsumfang des Social Security Acts.

Zum anderen können die Bundesstaaten ein sog. *prior-authorization*-Verfahren implementieren¹²², mittels dessen die bundesstaatlichen *Medicaid*-Behörden den Zugang zu bestimmten Arzneimitteln einschränken können, in dem sie verlangen, dass der behandelnde Arzt eine entsprechende Genehmigung bei der zuständigen Behörde einholen muss, bevor er die Behandlung des Patienten mit dem betreffenden Arzneimittel beginnen darf. Hiervon haben alle bis auf einen Bundesstaat Gebrauch gemacht.¹²³

Die *prior authorization* orientiert sich entweder an der durch den jeweiligen Bundesstaat aufgestellten Positivliste oder wird direkt durch den *Social Security Act* autorisiert.¹²⁴ Bei Bundesstaaten, die eine Positivliste aufgestellt haben, können Ärzte, die ein von der Liste ausgeschlossenes Medikament verschreiben wollen, den Staat um eine Ausnahmegenehmigung im Einzelfall anfragen.¹²⁵ Der Bundesstaat hat diesbezüglich dann die letzte Entscheidungskompetenz. Somit können einzelne Bundesstaaten Off-Label-Anwendungen in einem größeren Maße einschränken, als dies der *Social Security Act* alleine kann.¹²⁶

Die zweite Art der *prior-authorization* betrifft Bundesstaaten ohne Positivliste (sog. *independent prior authorization program*). Diese wird direkt durch den *Social Security Act* autorisiert.¹²⁷ In diesem Fall muss ein Arzt, der ein Medikament verschreiben will,

120 42 U.S.C. § 1396r-8(d)(1)(B)(iv).

121 42 U.S.C. § 1396r-8(d)(4)(C).

122 42 U.S.C. § 1396r-8(d)(1)(A).

123 Hsuan (Fußn. 108), Colum. J. L. & Soc. Probs. 2008, S. 443, 455.

124 42 U.S.C. § 1396r-8(d)(4)-(5).

125 *Edmonds v. Levine*, 417 F. Supp. 2d 1323, 1328 (S.D. Fla. 2006): “he or she can contact the state, convey medical information specific to the patient, and perhaps obtain an exception to the exclusion for the requested drug (and thus obtain reimbursement for that drug).” In *Edmonds v. Levine* wurde die Weigerung der staatlichen *Medicaid* Behörde in Florida, in den relevanten Kompendien zitierte Off-Label-Anwendungen nicht zu erstatten, es sei denn, diese werden durch doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Studien gestützt, als ein Verstoß gegen den *Social Security Act* gesehen. Da Florida keine Positivliste aufgestellt hatte, basierten die Genehmigungsanforderungen auf dem *Social Security Act*, der nicht die Möglichkeit vorsieht, ein vom Versicherungsschutz umfasstes Arzneimittel einfach auszuschließen.

126 *Young*, (Fußn. 109), Saint Louis University Journal of Health Law & Policy 2008, S. 233, 251.

127 42 U.S.C. § 1396r-8(d)(4)-(5).

das unter die *independent prior authorization* fällt, zunächst den „staatlichen (*Medicaid*)-Apotheker“ (*state pharmacist*) über sein Vorhaben informieren. Dieser klärt den Arzt dann über eventuelle gleichwirksame aber kosteneffektivere Behandlungsmethoden auf.¹²⁸ Der Arzt hat dann aber trotzdem das Recht, das ursprünglich von ihm vorgesehene Arzneimittel zu verschreiben und erstattet zu bekommen.¹²⁹ Diese Form der *prior authorization* ermöglicht damit nicht den Ausschluss von unter dem *Social Security Act* anerkannten Off-Label-Therapien vom *Medicaid*-Versicherungsschutz.

Wenn ein Bundesstaat also keine Positivliste aufstellt, gilt automatisch der Deckungsumfang des *Social Security Act*, d.h. es fallen all jene Indikationen eines zugelassenen Arzneimittels unter den *Medicaid*-Versicherungsschutz, die entweder von der *FDA*-Zulassung umfasst sind, oder die als Off-Label-Use in einem der drei gesetzlich bestimmten Kompendien aufgeführt sind.

Nicht eindeutig geklärt ist, ob ein Bundesstaat eine Off-Label-Therapie unter *Medicaid* erstatten darf, die nicht zur Behandlung einer medizinisch anerkannten Indikation eingesetzt werden soll, d.h. nicht in den einschlägigen Kompendien aufgeführt wird. Dafür spräche die Aussage der *CMS*, dass *covered outpatient drugs* als Kategorie *Medicaid*-Rabatte auslösen, nicht aber die Grenzen des *Medicaid*-Versicherungsschutzes abstecken, die Bundesstaaten also das Ermessen hätten, diesen zu erweitern.¹³⁰

3. Medicare¹³¹

Auch *Medicare* wurde im Rahmen des *Social Security Act of 1965*¹³² eingeführt. Es ist ein staatliches Krankenversicherungsprogramm für Menschen ab dem 65. Lebensjahr¹³³, mit bestimmten Behinderungen¹³⁴ oder terminaler Niereninsuffizienz.¹³⁵ 14, 7% der U.S.-Bevölkerung (ca. 43, 4 Millionen Individuen) sind über das *Medicare*-Programm krankenversichert.¹³⁶ Aktuell setzt sich *Medicare* aus vier Einzelprogrammen zusammen¹³⁷: Der obligatorische Teil A (*Hospital Insurance, HI*)¹³⁸ umfasst im Wesentlichen Krankenhausleistungen und wird hauptsächlich über eine Art Sozialversi-

128 *Edmonds v. Levine*, 417 F. Supp. 2d 1323, 1329 (S.D. Fla. 2006).

129 Ebd.

130 *Medicaid Program: Payment for Covered Outpatient Drugs Under Drug Rebate Agreements with Manufacturers*, 60 Fed. Reg. 48, 442, 451 (1995).

131 Titel 18 des *Social Security Act*: 42 U.S.C. §§ 1395-1395kkk.

132 *Social Security Amendments of 1965*, Pub.L.No.89-97, 79 Stat.286 (1965).

133 42 U.S.C. § 426(a).

134 42 U.S.C. § 426(b)(2).

135 42 U.S.C. § 426-1.

136 *US Census Bureau*, Health Insurance Coverage in the United States: 2009, (Fußn. 5), S. 24.

137 Näher zu den *Medicare*-Einzelprogrammen siehe: *Jonas & Kovner's Health Care Delivery in the United States*, S. 63 ff.; *Shi/Sing*, *Essentials of the U.S. Health Care System*, 2010, S. 139ff.

138 42 U.S.C. §§ 1395c-1395i-5.

cherungsbeitrag auf Basis des Arbeitslohnes (*payroll tax*) finanziert.¹³⁹ Teil B (*Supplementary Medical Insurance, SMI*)¹⁴⁰ ist optional, versichert ambulante Leistungen sowie in einem gewissen Umfang Arznei-, Heil- und Hilfsmittel und finanziert sich aus Steuern sowie Versichertenbeiträgen. Zudem müssen die Versicherten sowohl bei *Medicare* Teil A als auch bei Teil B abhängig von Leistungsart und –dauer jährliche Selbstbehalte (*deductibles*) und prozentuale Selbstbeteiligungen (*coinsurance*) in Kauf nehmen.¹⁴¹ Leistungen für den Großteil der verschreibungspflichtigen Medikamente sowie Sehhilfen, Zahnbehandlungen und Hörgeräte werden nicht erstattet.¹⁴² Der optionale Teil C (*Medicare Advantage, MA*)¹⁴³ ermöglicht es den Versicherten sich über eine Health Maintenance Organization (HMO) oder eine Preferred Provider Organization (PPO) abzusichern. Der im Rahmen des *Medicare Prescription Drug, Improvement and Modernization Act*¹⁴⁴ am 1. Januar 2006 eingeführte optionale *Medicare* Teil D (Prescription Drug Benefit)¹⁴⁵ deckt die Kosten für verschreibungspflichtige Medikamente ab. Teil D war die Antwort auf den rapiden Anstieg der Kosten für ambulante Arzneimittel im Rahmen von *Medicare*.¹⁴⁶ Zuvor gewährleistete *Medicare* nur eine sehr geringe Deckung von ambulanten verschreibungspflichtigen Medikamenten.¹⁴⁷ Für *Medicare* Teil A-Leistungen fallen für den Großteil der Versicherten keine Prämienzahlungen an.¹⁴⁸ Die Höhe der zu zahlenden *Medicare* Teil B-Prämie ist einkommensabhängig.¹⁴⁹ Gleiches gilt für *Medicare* Teile C und D, die über private Versicherer abgewickelt werden¹⁵⁰. Anders als die Teile A und B ist Teil D nicht standardisiert,

139 Eine der wichtigsten Einnahmepositionen bei der Gegenfinanzierung der Gesundheitsreform ist die Erhöhung des zur *Medicare*-Finanzierung erhobenen Sozialversicherungsbeitrags. Der Arbeitnehmeranteil an der *Medicare*-Abgabe steigt ab 2013 bei Jahreseinkommen ab 200.000 US\$ (Alleinstehende) bzw. 250.000 US\$ (Familien) von derzeit 1,45% auf 2,35%, während der Arbeitgeberanteil bei 1,45 % verbleibt. Zusätzlich muss der genannte Personenkreis auf Einkünfte aus Kapitalanlagen eine *Medicare*-Abgabe von 3,8% entrichten.

140 42 U.S.C. §§ 1395j- 1395w-4.

141 42 U.S.C. §§ 1395d, 1395e, 1395r.

142 42 U.S.C. § 1395y.

143 42 U.S.C. §§ 1395w-21 – 1395w-28.

144 Pub. L. No. 108-173, 117 Stat. 2066 (2003).

145 42 U.S.C. § 1395w-102; siehe auch *Pratt*, *The New Medicare Part D Prescription Drug Benefit*, Alb. L. J. Sci. & Tech. 2007, S. 337 ff.

146 „Spending for prescription drugs is the fastest growing segment of U.S. health care costs. And Medicare beneficiaries account for a disproportionate share of that spending: about 40 percent, although they make up less than 15 percent of the U.S. population.“, siehe: *Congressional Budget Office*, *Issues in Designing a Prescription Drug Benefit for Medicare*, Oktober 2002, S. IV.

147 *Alliance for Health Reform*, *Covering Health Issues: A Sourcebook for Journalists*, 2004, S. 42. Siehe <http://www.allhealth.org/sourcebook2004/pdfs/sb2004.pdf> (zuletzt eingesehen am 6.05.2011).

148 42 U.S.C. § 1395i-2.

149 42 U.S.C. § 1395r; 42 C.F.R. § 407.2.

150 *Furrow/Greaney/Johnson/Jost/Schwarz*, *Health Law*, 2000, S. 540.

d.h. die jeweiligen privaten Versicherer entscheiden, welche Arzneimittel sie abdecken; es sei denn, diese sind explizit vom Medicare-Leistungsumfang ausgeschlossen.¹⁵¹

4. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch Medicare

a. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch Medicare Teil B

Die *Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)* bestimmen grundsätzlich den Leistungsumfang von *Medicare*. Voraussetzung für die Erfassung einer Leistung durch *Medicare* Teil B ist, dass diese angemessen und notwendig (*reasonable and necessary*) für die Diagnose oder Behandlung einer Krankheit oder Verletzung ist.¹⁵² Grundsätzlich fallen alle On-Label-Uses, d.h. von der *FDA*-Zulassung erfasste Anwendungen eines Arzneimittels unter den Versicherungsschutz von *Medicare*. Die *CMS* sehen die *FDA*-Zulassung grundsätzlich als Standardkriterium für die Bestimmung der Angemessenheit und Notwendigkeit einer von der Zulassung erfassten Indikation, behält sich aber grundsätzlich vor, auch On-Label-Uses vom Versicherungsschutz auszunehmen.¹⁵³ So führen die *CMS* in bestimmten Fällen auch bei On-Label-Anwendungen eine Angemessenheits- und Notwendigkeitsprüfung durch, z.B. wenn es sich um eine neue, komplexe oder umstrittene Therapie handelt oder diese sehr kostenintensiv ist.¹⁵⁴

Off-Label-Therapien sind nicht grundsätzlich vom *Medicare*-Leistungsumfang ausgeschlossen, vorausgesetzt sie sind medizinisch anerkannt (*medically accepted*). Ob dies der Fall ist, ergibt sich aus den bedeutendsten Arzneimittelkompendien, belastbarer medizinischer Fachliteratur und/oder anerkannten Standards der medizinischen Praxis.¹⁵⁵

Für Arzneimittel, die im Rahmen einer medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen zu Anwendung kommen (*drugs used in an anticancer chemotherapeutic regimen*) besteht unter bestimmten Voraussetzungen ein Deckungsanspruch. Bezüglich dieser Arzneimittel enthält der *Social Security Act* eine eigene Definition von „medizinisch anerkannt“. Der Begriff „medizinisch anerkannt“ bezieht sich für die Anwendung dieser Arzneimittel sowohl auf durch die *FDA* zugelassene Indikationen als auch auf Off-Label-Indikationen, vorausgesetzt letztere werden durch die Auflistung in bestimm-

151 Young, (Fußn. 109), Saint Louis University Journal of Health Law & Policy 2008, S. 233, 246.

152 42 U.S.C. § 1395y(a)(1)(A). Eine nähere Bestimmung des *reasonable and necessary*- Kriteriums durch die *CMS* ist bis heute nicht erfolgt, Vgl. Gillick, Controlling Off-Label Medication Use, Ann.Intern. Med. 2009, S. 344, 346.

153 Medicare Program: Changes to the Hospital Outpatient Prospective Payment System, 76 fed. Reg. 66,756 (2003).

154 Ebd.

155 Medicare Benefit Policy Manual, 2003, Kapitel 15, § 50.4.2: “FDA approved drugs for indications other than what is indicated on the official label may be covered under Medicare if the carrier determines the use to be medically accepted, taking into consideration the major drug compendia, authoritative medical literature and/or accepted standards of medical practice.”.

ten Arzneimittel-Kompendien gestützt bzw. durch die ausführenden Stellen basierend auf Nachweisen in von Experten begutachteter medizinischer Literatur in von den CMS ausgewählten Publikationen als „medizinisch anerkannt“ identifiziert.¹⁵⁶ Die von den CMS aufgestellte aktuelle Kompendienliste beinhaltet: *American Hospital Formulary Service-Drug Information*, *National Comprehensive Cancer Network Drugs and Biologics Compendium*, *Thomson Mircromedex DrugDex* sowie *Clinical Pharmacology*.¹⁵⁷ Diese Auflistung wird jährlich auf Aktualität hin durch die CMS geprüft und bei Bedarf ergänzt oder geändert.¹⁵⁸ Zudem haben die CMS eine entsprechende Liste für die von ihnen ausgewählten medizinischen Publikationen aufgestellt.¹⁵⁹

b. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch *Medicare* Teil D

Um vom Versicherungsschutz des *Medicare* Part D erfasst zu werden, muss ein Arzneimittel eine sog. *covered Part D drug* sein. Unter die Definition einer *covered Part D drug* fallen FDA-zugelassene, verschreibungspflichtige Arzneimittel und Biologicals, bestimmte verschreibungspflichtige Medikamente, die in den USA vor 1962 vermarktet wurden sowie Insulin und bestimmte Impfstoffe.¹⁶⁰ Voraussetzung für die Deckung durch *Medicare* Teil D ist allerdings, dass diese Arzneimittel für eine „medizinisch anerkannte“ Indikation verschrieben werden.¹⁶¹

„Medizinisch anerkannte“ Indikationen sind dabei solche, die von der FDA zugelassen oder bei Off-Label-Anwendungen in spezifizierten Arzneimittelkompendien gelistet sind.¹⁶²

Zunächst enthielt *Medicare* Teil D, anders als Teil B, keine gesonderte Definition einer „medizinisch anerkannten“ Indikation im Rahmen einer medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen. Mit § 182 des *Medicare Improvements and Providers Act (MIPPA)* von 2008 wurde diesbezüglich die bereits für *Medicare* Teil B bestehende Definition auch für *Medicare* Part D übernommen.¹⁶³

156 42 U.S.C. § 1395x(t)(2).

157 *Medicare Benefit Policy Manual*, 2008, Kapitel 15, § 50.4.5.B.

158 *Medicare Physician Fee Schedule Final Rule*, 2008, 72 Fed. Reg. 66,304, 66,305. Eine Beschreibung des Verfahrens findet sich in 42 C.F.R. § 414.930.

159 *Medicare Benefit Policy Manual*, 2008, Kapitel 15, § 50.4.5.C.

160 42 U.S.C. § 1395w-102(e)(1).

161 Ebd.

162 42 U.S.C. § 1396r-8(k)(6); hinsichtlich der Kompendien wird auf die Auflistung für *Medicaid* in 42 U.S.C. § 1396r-8(g)(1)(B)(i) verwiesen, vgl. B II. 2.

163 42 U.S.C. § 1395w-102(e)(4)(A)(i), der auf 42 U.S.C. § 1395x-8(t)(2)(B) verweist.

C. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Regulierung des Off-Label-Use in den USA alles andere als eindeutig ist. Für die pharmazeutischen Unternehmen bestehen erhebliche Unsicherheiten bzgl. der Grenzen für zulässige Off-Label-Werbung. Sie laufen dabei ständig Gefahr, sich wegen unzulässiger Off-Label-Werbung Zivil- oder Strafverfahren mit hohen Geldstrafen auszusetzen und/oder von der Leistungserbringung für *Medicaid* und *Medicare* ausgeschlossen zu werden. Immer wieder wird eine gesetzlich verbindliche Regelung gefordert.

Auch für den behandelnden Arzt ist aufgrund einer sehr komplexen Regelung nicht immer gleich ersichtlich, ob eine Off-Label-Anwendung vom *Medicaid*- bzw. *Medicare*-Versicherungsschutz umfasst ist oder nicht. Es besteht häufig Unklarheit darüber, ob eine Off-Label-Anwendung eine „medizinisch anerkannte Indikation“ im Sinne des *Social Security Act* ist. Nicht immer ist ersichtlich, ob eine Off-Label-Anwendung durch eines der relevanten Kompendien gestützt wird.¹⁶⁴ Auch enthalten die einzelnen Kompendien oft unterschiedliche Empfehlungen für das gleiche Arzneimittel.¹⁶⁵ Erst kürzlich erklärte der U.S. District Court Southern District of New York die Beschränkung der Definition von *medically accepted indications* im Rahmen von *Medicare* Teil D auf solche Indikationen, die in den durch die CMS festgelegten Kompendien gelistet sind, nicht mit der gesetzlichen Definition von *covered Part D drug*¹⁶⁶ für vereinbar und daher für unrechtmäßig.¹⁶⁷ Die Entscheidung ist allerdings noch nicht rechtskräftig.

Aber selbst für Indikationen, die „medizinisch anerkannt“ sind, garantiert das Gesetz keinen uneingeschränkten Versicherungsschutz, denn diese können durch entsprechende Ausnahmeregelungen (Positivliste, *prior authorization*) in den Bundesstaaten vom Versicherungsschutz ausgenommen sein.

Zudem wird kritisiert, dass die relevanten Arzneimittelkompendien als private Unternehmen erheblichem Einfluss durch Pharmaindustrie und Ärzteschaft unterlägen. Gleiches gilt für mögliche Interessenkonflikte der Autoren der einzelnen Empfehlungen in den Kompendien.¹⁶⁸

164 *Mc Innes/ Bagley*, Medicare and Medicaid Reimbursement for Off-Label Uses of Pharmaceuticals and Medical Devices, in: Levy, Off-label communications (Fußn. 7), S. 109, 117.

165 Hierzu sowie zu den unterschiedlichen Methoden der Empfehlungserstellung der einzelnen Kompendien siehe die 2001 durchgeführte Studie von *Abernethy/Raman et al.*, Systematic Review: Reliability of Compendia Methods for Off-Label Oncology Indications, *Ann. Intern. Med.* 2009, S. 336 ff.

166 42 U.S.C. § 1395w-102(e)(1); vgl. II. 5. b.

167 *Layzer v. Leavitt* (S.D.N.Y. Mar.7, 2011): “Even if the language in § 1395w-102(e)(1) is not crystal clear as a whole, it does not support a Compendia Requirement.”, S. 10.

168 *Bristol*, Medicare drug expansion causes controversy in the USA, *The Lancet* 2009, S. 532; *Tillman/Burton et al.*, Compendia and Anticancer Therapy under Medicare, *Ann. of Intern. Med.* 2009, S. 348, 349.

Das Verlangen der Pharmaindustrie nach einer verbindlichen und eindeutigen gesetzlichen Regelung der Off-Label-Werbung stößt auf Seiten des Gesetzgebers auf taube Ohren. Eine entsprechende gesetzliche Regelung ist in nächster Zukunft nicht in Sicht.

Allerdings gibt es aktuelle Bemühungen, den Prozess der Aufnahme von Arzneimitteln in ein Kompendium transparenter zu machen und der CMS entsprechende Kontrollmöglichkeiten einzuräumen. Der *2008 Medicare Improvements for Patients and Providers Act* ¹⁶⁹ verbietet nun explizit die Aufnahme von Kompendien, die keinen transparenten Evaluationsprozess sowie einen Prozess zur Identifikation von Interessenkonflikten nachweisen können.¹⁷⁰ Es besteht somit Hoffnung, dass der Erstattungsprozess von Off-Label-Therapien für Ärzte und Patienten transparenter wird und damit zumindest ein gewisses Maß an Rechtssicherheit gewährleistet ist.

¹⁶⁹ Pub. L. No. 110-275, 15. Juli 2008.

¹⁷⁰ Nach § 182(b) wird 42 U.S.C. 1395x(t)(2)(B) folgendermaßen ergänzt: „On and after January 1, 2010, no compendia may be included on the list of compendia under this subparagraph unless the compendia has a publicly transparent process for evaluating therapies and for identifying potential conflicts of interest.”