

Der Off-Label-Use aus Sicht der Pharmaindustrie

Barbara Sickmüller und Christine Lietz

Zusammenfassung	93
A. Sozialrechtliche Aspekte des Off-Label-Use	94
I. Off-Label-Use in der ambulanten Versorgung:	
Grundlegende Bestimmungen und Anforderungen	94
1. Rechtsprechung	94
2. Administrative Maßnahmen	95
II. Rechtsgrundlagen zur Leistungspflicht beim Off-Label-Use	95
III. Off-Label-Expertengruppen beim BfArM	96
IV. Off-Label-Use im Rahmen klinischer Prüfungen	
in der ambulanten Versorgung	96
B. Haftungsrechtliche Aspekte des Off-Label-Use	97
C. Aktuelle Probleme	98
I. Haftung für Off-Label-Use am Beispiel Valproinsäure	
bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter	98
II. Off-Label-Haftung bei der Aut-idem Substitution	98
D. Verbesserung der Rahmenbedingungen nötig	101

Zusammenfassung

Grundsätzlich sind Arzneimittel nur im Rahmen der bestehenden Zulassung zu Lasten der GKV verordnungsfähig, darüber hinaus nur in den von der Rechtsprechung entwickelten engen Grenzen. Die arzneimittelrechtliche Zulassung beschreibt regelmäßig auch den Umfang der Haftung des pharmazeutischen Unternehmers für Schäden durch die Anwendung seines Arzneimittels. Für Ärzte kann sich wiederum berufsrechtlich sogar die Verpflichtung zur zulassungsüberschreitenden Anwendung eines Arzneimittels insbesondere bei der Behandlung von Kindern und bei der Behandlung seltener aber schwerwiegender Erkrankungen ergeben. Dies stellt Ärzte vor Regress- und Haftungsrisiken. Die zulassungsbezogene Fortentwicklung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen ist daher dringend erforderlich, wird aber von den pharmazeutischen Unternehmen angesichts des hohen Aufwands und der hohen Kosten gescheut. Dies insbesondere deshalb, weil im bestehenden Vergütungssystem der GKV Verbesserungen bei bewährten Wirkstoffen, wie die Entwicklung neuer Indikationen oder die Einfügung neuer Patientengruppen, z. B. Kinder, nicht gesondert vergütet werden. Vielmehr wird mit der Einführung einer erweiterten Austauschmöglichkeit für wirkstoffgleiche Arz-

neimittel durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)¹ ein Off-Label-Use befördert, der Risiken in der Arzneimittelanwendung birgt, die Haftungsrisiken der Ärzte weiter erhöht und Anreize für pharmazeutische Unternehmen für patientenrelevante Verbesserungen aushebelt. Es ist daher dringend notwendig, die Rahmenbedingungen so zu ändern, dass Verbesserungen bei bewährten Wirkstoffen, z. B. neue Indikationen oder die Einfügung neuer Patientengruppen auch weiterhin stattfinden.

A. Sozialrechtliche Aspekte des Off-Label-Use

I. Off-Label-Use in der ambulanten Versorgung:

Grundlegende Bestimmungen und Anforderungen

1. Rechtsprechung

Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) von 2002 ist eine Verordnung von Arzneimitteln zu Lasten der GKV grundsätzlich nur innerhalb der arzneimittelrechtlich zugelassenen Indikationen zulässig; eine Leistungspflicht der GKV bei zulassungsüberschreitender Anwendung von Arzneimitteln (sog. Off-Label-Use) hat das BSG in seiner Grundsatzentscheidung nur in sehr engen Grenzen zugelassen². In einer neueren Entscheidung des BSG aus dem Jahre 2006 wurden die Vorgaben, ausgehend von einem Beschluss des Bundesverfassungsgerichts aus dem Jahre 2005³, konkretisiert und zugleich liberalisiert⁴.

Demnach müssen folgende Kriterien für einen erstattungsfähigen Einsatz von Arzneimitteln im Off-Label-Use erfüllt sein:

- Lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung
- Fehlen einer anerkannten entsprechenden Therapiealternative
- Sonstige Kriterien der GKV-Leistungspflicht sind erfüllt
- Kein Verstoß gegen AMG
- Positive Nutzen-Risiko-Analyse
- Durchführung der Behandlung durch einen qualifizierten Arzt

1 Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 22.12.2010; BGBl. I, S. 2262.

2 BSG, Urt. v. 19.03.2002, NZS 2002, S. 646-650.

3 BVerfG, Beschluss v. 6. 12. 2005, NJW 2006, S. 891-894.

4 BSG, Urteil v. 04. 04. 2006, GesR 2007, S. 24-30.

- Selbstbestimmungsrecht des Patienten beachten.

2. Administrative Maßnahmen

Um Leistungen der GKV entsprechend den Anforderungen des Grundsatzurteils des BSG aus dem Jahr 2002 zu gewährleisten, hat das damalige Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) mit Erlass vom 17.09.2002 die Errichtung der Expertengruppe "Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs" (Expertengruppe Off-Label) für Arzneiverordnungen angeordnet.

Die pharmazeutische Industrie hat diese Vorgehensweise begrüßt, dabei aber auch einige grundsätzliche Fragestellungen thematisiert:

- Es sollte eine Rechtsgrundlage dafür im Sozialgesetzbuch V (SGB V) geschaffen werden.
- Voraussetzung für einen Off-Label-Use ist die bereits im Erlass des BMGS vorgesehene Zustimmung des jeweiligen Zulassungsinhabers, der damit auch die haftungsrechtliche Verantwortung übernimmt.
- Kann in Packungsbeilage und Fachinformation über diese zusätzlichen Indikationen informiert werden? Es bestehen dabei Probleme hinsichtlich AMG und EG-Recht.
- Wie kann der Patient ggf. auf anderem Wege über die korrekte Einnahme des Arzneimittels informiert werden?
- Darf für eine solche Indikation bei den Fachkreisen geworben werden?
- Wie stellt sich die Situation dar, wenn nicht alle Zulassungsinhaber die zusätzliche Indikation akzeptieren (Aut-idem-Regelung)?

II. Rechtsgrundlagen zur Leistungspflicht beim Off-Label-Use

Mit dem GKV-Modernisierungsgesetz (GMG)⁵ hat der Gesetzgeber durch Änderungen des SGB V eine Rechtsgrundlage für die Einsetzung der Expertengruppen (§ 35b Abs. 3 SGB V in der bis zum 31.12.2010 geltenden Fassung) sowie die Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in den Arzneimittel-Richtlinien (AM-RL) nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V eingeführt. Mit dem AMNOG wurde die Regelung in § 35 c Abs. 1 SGB V überführt.

Im Falle eines positiven Votums der Expertengruppe regelt der G-BA die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels für eine Off-Label-Indikation im Teil A der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie, wenn der pharmazeutische Unternehmer zustimmt. Das

⁵ Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Modernisierungsgesetz – GMG) vom 14. 11. 2003, BGBl. I, S. 2190.

Zustimmungserfordernis resultiert aus der arzneimittelrechtlichen Haftungsregelung, wonach der Hersteller nur für den bestimmungsgemäßen Gebrauch haftet und deswegen die Entscheidung des G-BA mittragen muss⁶.

III. Off-Label-Expertengruppen beim BfArM

Inzwischen wurden beim BfArM mehrere Expertengruppen „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches“ („Off-Label“) für Arzneiverordnungen eingesetzt. Eingerichtet wurden zunächst drei Expertengruppen für die Fachbereiche:

- Onkologie
- Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS
- Neurologie/Psychiatrie.

Zum 01.01.2011 hat das BMG eine weitere Expertengruppe Off-Label für den Fachbereich

- Ophthalmologie

berufen. Einer Expertengruppe Off-Label gehören an: mindestens vier jedoch höchstens sechs Experten für das jeweilige Fachgebiet, abhängig vom Umfang der vorgegebenen Fachbereiche, ein Biostatistiker und zwei Vertreter des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen. Mitglieder ohne Stimmrecht sind je ein Vertreter oder eine Vertreterin der Patientenselbsthilfegruppen und der pharmazeutischen Industrie. Das BMG muss bei Berufung der Expertengruppen regeln, ob diese von Amts wegen tätig werden oder eine Beauftragung durch den G-BA erforderlich sein soll. Es hat in einer Verwaltungsrichtlinie den G-BA beauftragt, den Expertengruppen die erforderlichen Aufträge zu erteilen⁷.

IV. Off-Label-Use im Rahmen klinischer Prüfungen in der ambulanten Versorgung

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG)⁸ im Rahmen der ambulanten Versorgung die Möglichkeit der Kostenübernahme durch die GKV für zugelassene Arzneimittel im Off-Label-Use in klinischen Prüfungen außerhalb der Krankenhausbehandlung geschaffen wurde (§ 35 c

6 Vgl. Hess in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht (67. Ergänzungslieferung 2010), Rn. 35 zu § 35b SGB V.

7 Vgl. Hess a.a.O., Rn. 34 zu § 35b SGB V.

8 Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz – GKV-WSG) vom 26. 03. 2007, BGBl. I, S. 378.

Abs. 2 SGB V in der seit dem 01.01.2011 geltenden Fassung). Voraussetzung hierfür ist, dass

- eine therapierelevante Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten ist,
- damit verbundene Mehrkosten in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen stehen,
- die Behandlung durch einem Arzt erfolgt, der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Behandlung nach den §§ 116b und 117 SGB V teilnimmt und
- der G-BA der Arzneimittelverordnung nicht innerhalb von acht Wochen nach Eingang der Anzeige widerspricht.

Der G-BA ist mindestens 10 Wochen vor dem Beginn der Arzneimittelverordnung zu informieren. Der pharmazeutische Unternehmer ist zur Erstattung der im Rahmen einer klinischen Studie entstandenen Verordnungs-kosten eines Arzneimittels gegenüber den Krankenkassen verpflichtet, wenn die Studie für die Erweiterung der Zulassung dieses Arzneimittels einen entscheidenden Beitrag leistet.

Die detaillierte Ausgestaltung des Verfahrens findet sich im Abschnitt L der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA. Der Gesetzgeber hatte sich hierfür ein weitgehend formloses Antragsverfahren vorgestellt⁹; jedoch hat der G-BA das Verfahren mit sehr hohen Anforderungen ausgestaltet. Der G-BA hat daher bislang lediglich in einem Fall der Kostenübernahme für eine Arzneimittelverordnung für Etoposid, Idarubicin und Trofosfamid im Rahmen einer klinischen Studie zugestimmt¹⁰. Die Möglichkeit der Kostenübernahme für Arzneimittel im Off-Label-Use gem. § 35 c Abs. 2 SGB V hat daher in der Versorgung keine Relevanz.

B. Haftungsrechtliche Aspekte des Off-Label-Use

Arzneimittelrechtlich ist eine Off-Label-Anwendung eines Arzneimittels nicht verboten. Jedoch haftet der verordnende Arzt dann in der Regel allein für einen dadurch eingetretenen Gesundheitsschaden, da sich die Haftung des pharmazeutischen Unternehmers für die von ihm in Verkehr gebrachten Arzneimittel im Rahmen der Arzneimittel-gefährdungshaftung nach § 84 Abs. 1 S. 2 Ziff. 1 AMG grundsätzlich auf die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eingetretenen Schäden beschränkt. Der bestimmungsgemäße Gebrauch wird regelhaft durch die arzneimittelrechtliche Zulassung und den sonstigen Aussagen bei Kennzeichnung, in der Packungsbeilage und in der Fachinfor-

⁹ Vgl. BT-Drucks. 16/4247 zu Art. 1 Nr. 20a.

¹⁰ Beschluss des G-BA vom 28.05.2009.

mation definiert. Im Übrigen haftet der pharmazeutische Unternehmer für einen Off-Label-Use nur dann, wenn er diese Indikation selbst in sein Marketing aufgenommen hat oder die Verordnungen mit dieser Indikation wissentlich akzeptiert¹¹.

C. Aktuelle Probleme

I. Haftung für Off-Label-Use am Beispiel Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

Ein aktuelles Problem ergab sich für die von der zuständigen Expertengruppe als positiv bewertete Anwendung von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter. Bei der Umsetzung in den Arzneimittel-Richtlinien hat der G-BA Kontraindikationen geregelt, die in den zugelassenen informativen Texten so nicht enthalten sind und aufgrund der fehlenden Zulassung für diese Indikation auch nicht aufgenommen werden konnten.

Die Migräneprophylaxe betrifft insbesondere Frauen im gebärfähigen Alter, die aber aufgrund der teratogenen Wirkung von Valproinsäure über ein erhöhtes Risiko von Missbildungen aufzuklären sind.

Das Haftungsrisiko ist jedoch nur ausgeschlossen, wenn informierende Texte die Migräneprophylaxe explizit in Verbindung mit Kontraindikation / Warnhinweisen nennen.

Aus Haftungsgründen wäre daher die Aufnahme von entsprechenden Warnhinweisen erforderlich.

Ansichts der fehlenden Möglichkeit, in den informierenden Texten auf Migräneprophylaxe und entsprechende Kontraindikationen hinzuweisen und des damit einhergehenden erhöhten Haftungsrisikos für die pharmazeutischen Unternehmen haben nur wenige Unternehmen für ihre valproinsäurehaltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter erklärt.

II. Off-Label-Haftung bei der Aut-idem Substitution

Die rechtliche Situation vor Verabschiedung der Neuregelungen des AMNOG verpflichtete Apotheken, bei der Substitution durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel folgende Kriterien einzuhalten (§ 129 Abs. 1 S. 2 SGB V in der bis zum 31.12.2010 geltenden Fassung):

11 Vgl. hierzu Meyer, PharmaR 2005, S. 205; Krüger, PharmaR 2004, S. 52.

- das abgegebene Arzneimittel ist mit dem verordneten in Wirkstärke und Packungsgröße identisch
- es ist für den gleichen Indikationsbereich zugelassen und
- besitzt ferner die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform.

Konkretisiert werden diese Vorgaben im Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung zwischen den Spitzenverbänden der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband gem. § 129 Abs. 2 SGB V.

Dabei ergaben sich insbesondere folgende Fragestellungen:

- Wie ist der Indikationsbereich zu definieren?
- Ist es patientengerecht und rechtlich adäquat, dass Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff, aber unterschiedlichen Indikationen substituiert werden?

Mit der Änderung des § 129 Abs. 1 S. 2 SGB V durch das AMNOG mit Wirkung zum 01.01.2011 hat der Gesetzgeber die Substitutionsvoraussetzungen in Bezug auf die zugelassenen Anwendungsgebiete dahingehend festgelegt, dass es für eine Substitution – neben den weiteren Voraussetzungen – zukünftig ausreichend ist, wenn die betreffenden Arzneimittel für (irgend-)eine gleiche Indikation zugelassen sind.

Problematisch ist ein solcher Austausch vor allem in den Fällen, in denen die Generika unterschiedliche Indikationen haben. Dies kann zulassungsrechtlich begründet oder wegen bestehender gewerblicher Schutzrechte (z. B. Unterlagenschutz / Patente) nötig sein.

Weisen also das verordnete und das auszutauschende Arzneimittel unterschiedliche Indikationen auf, kann nicht gewährleistet werden, dass der Patient auch das Arzneimittel erhält, das für seine konkrete Erkrankung zugelassen ist. Denn üblicherweise ist der Apotheker über die Erkrankung des Patienten nicht informiert. Bei der Auswahl orientiert er sich hauptsächlich an Rabattverträgen. So kann es vorkommen dass er ein Präparat abgibt, das für die Erkrankung des Patienten nicht zugelassen ist. Hier wurde also ein gesetzlich legitimer Off-Label-Use geschaffen.

Tabelle 1: Beispiele für unterschiedliche Indikationen

Wirkstoffe	Indikationen	Weitere Unterschiede und Probleme
Bisoprolol	<ul style="list-style-type: none"> – Therapie des Bluthochdrucks – Behandlung der chronisch stabilen Angina pectoris 	Unterschiedliche Warnhinweise und Dosierungen in der Packungsbeilage
Methotrexat	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung bestimmter Tumore – Schwere Formen der rheumatischen Arthritis – Schwerste Formen der Psoriasis 	Unterschiedliche Warnhinweise und Dosierungen in der Packungsbeilage

Die Abgabe eines für die Erkrankung des Patienten nicht zugelassenen Arzneimittels erhöht das Anwendungsrisiko für den Patienten, da die Packungsbeilage des abgegebenen

nen Präparates keinerlei Angaben zur Indikation des Versicherten enthält. Damit fehlen Informationen z.B. zur Dosierung und zu Warnhinweisen. Hinzu kommt, dass die Patienten durch eine „falsche“ Indikation nachdrücklich verunsichert werden können.

Der breite Off-Label-Use ist vor diesem Hintergrund somit bereits bei Erwachsenen sehr kritisch zu sehen. Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass der Off-Label-Use bei Kindern mit einer höheren Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden ist, da es keine ordnungsgemäße Kennzeichnung (Angaben zu Indikationen, Gegenanzeigen und Nebenwirkungen) bzw. Dosierungsempfehlungen gibt¹². Der Kinderausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur – PDCO – überarbeitet derzeit auf Basis der Ergebnisse einer Umfrage bei den EU-Mitgliedstaaten die bereits vorhandenen Aufstellungen bekannter Wirkstoffe für die dringend Studien für Kinderarzneimittel erforderlich sind¹³. Diese bereits vorhandenen „Need-Listen“ stellen dabei die jeweiligen bekannten Wirkstoffe mit den zu untersuchenden Indikationen und Altersklassen der Kinder zusammen¹⁴.

Weiterhin führt eine weite Substitution zur Nivellierung bestehender Marktexklusivität aufgrund von Schutzrechten wie Patent- und Unterlagenschutz, die die Kompensation für Forschungs- und Entwicklungsinvestitionen gewährleisten soll. Dadurch fehlen Anreize für die Forschung an bekannten Stoffen.

Die Erweiterung der Substitutionsvorschriften erhöht das Haftungsrisiko des Arztes, wenn er die Substitution durch den Apotheker gestattet. Dies sollte er daher nur dann tun, wenn er sicher weiß, dass alle zur Substitution in Frage kommenden Arzneimittel in gleicher Weise zur Behandlung des Patienten geeignet sind. Zusätzlich sollte eine Aufklärung über die Zulassung der Substitution erfolgen¹⁵. Kann der Arzt seine Haftungsverantwortung nicht überblicken, sollte er durch Ankreuzen des aut-idem-Feldes eine Substitution ausschließen. Dies kann unabhängig von der Frage der Übereinstimmung der Indikationen für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite des Wirkstoffes oder bei kritischen Indikationen, wie z. B. Antiepileptika oder Antidepressiva, angezeigt sein. Dort kann eine breite Substitution hohe Risiken für die Patienten nach sich ziehen.

12 Europäische Arzneimittelagentur: Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children, October 2004, EMEA/126327/2004.

13 Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe - Established according to article 42-43 of Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for Paediatric use, 10 December 2010, EMA/794083/2009.

14 EMEA/PEG Procedure for identifying paediatric needs, London, 29 June 2005, Doc. Ref: EMEA/175192/2004/rev2.

15 Zum Umfang der Aufklärungspflicht beim Medikamentenwechsel: BGH, Urt. v. 17.04.2007, NJW 2007, S. 2771-2773.

D. Verbesserung der Rahmenbedingungen nötig

Es wird immer wieder kritisiert, die pharmazeutische Industrie setze sich zu wenig für die Zulassungserweiterung ihrer Wirkstoffe ein und „provokiere“ somit den Off-Label-Use.

Die für Zulassungserweiterungen notwendigen klinischen Studien sind sehr forschungs-, kosten- und zeitintensiv. Führt ein pharmazeutisches Unternehmen für einige Millionen Euro eine klinische Prüfung, z. B. zum Beleg

- einer neuen Indikation,
- Streichung einer Gegenanzeige,
- Einfügung neuer Patientengruppen, z. B. Kinder

im Sinne einer besseren Behandlung der Patienten durch, dann ist er bei dahingehenden Forschungen an bekannten Wirkstoffen damit konfrontiert, dass solche Arzneimittel im Allgemeinen dem Festbetragssystem zugeordnet werden. Damit kann diese Forschung keinesfalls hinreichend amortisiert werden.

Tabelle 2: Beispiele für Erstindikation /- anwendung und Weiterentwicklung von Wirkstoffen

Wirkstoff	Erstindikation/-anwendung	Weiterentwicklung für
Allopurinol	Senkung Harnsäurespiegel	Angina pectoris
ASS	Analgetikum	Thromboseprophylaxe
Azelastin	orales Antihistaminikum	Anwendung am Auge
Bisphosphonate	Osteoporose, tägliche Einnahme erforderlich	wöchentliche Einnahme
Metronidazol	orales Antibiotikum	dermale Anwendung gegen Rosacea
Lansoprazol	Magenulcera	in Kombination mit anderen Präparaten angewendet zur Eradikation von <i>Helicobacter pylori</i>
Lamivudin	antiretrovirale HIV-Therapie	chronische Hepatitis B

Diese Beispiele zeigen, dass die Forschung an bewährten Wirkstoffen – neben der Entwicklung neuer Wirkstoffe – ein wichtiges und effizientes Instrument ist, um Patienten neue und verbesserte Therapien zur Verfügung zu stellen. Jedoch werden Investitionen in die Erhöhung der Sicherheit, Erforschung neuer Indikationen oder Einfügung neuer Patientengruppen eines bewährten Arzneimittels durch das bestehende Vergütungssystem der GKV nicht gefördert. Vielmehr scheint dies im GKV-System gerade auch mit Blick auf die Einführung einer erweiterten Austauschbarkeit von wirkstoffgleichen Arzneimitteln verzichtbar, soweit sich hier Einsparungen für die GKV ergeben.

Es ist daher dringend notwendig, die Rahmenbedingungen so zu ändern, dass patientenrelevante Verbesserungen bei bewährten Wirkstoffen, z. B. die Entwicklung neuer Indikationen oder die Einfügung neuer Patientengruppen auch weiterhin stattfinden. Dies könnte dadurch erreicht werden, dass solche Arzneimittel nicht mehr automatisch der Festbetragsgruppenbildung bzw. der Aut-idem-Substitution unterworfen werden, sofern keine generischen, sondern eigenständige Zulassungen bestehen¹⁶.

16 Vgl. *B. Sickmüller, A. Renner*: „Konsequenzen einer extensiven Aut-idem-Regelung für die Forschung an bewährten Wirkstoffen“, Marburger Schriften - „Der Patient im nationalen und europäischen Gesundheitswesen“, herausgegeben von Prof. Dr. Wolfgang Voit, Universität Marburg.

Teil 3: Haftungsrechtliche Aspekte des Off-Label-Use