Monatsschr Kinderheilkd 2020 · 168:731–732
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-00925-9>
 Online publiziert: 27. Mai 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

Wolfgang Rascher

Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Off-label-Anwendung – Wie kommen wir zur Evidenz?

Originalpublikation

Hansmann G, Apitz C, Humpl T et al (2020) Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK). Monatsschr Kinderheilkd 169, <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00924-w>

In der Stellungnahme der AG Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) wird gefordert, dass auch Kinder mit der seltenen und gravierenden Krankheit pulmonalerarterielle Hypertonie mit modernen Pharmaka behandelt werden sollen. Die Forderung nach einer besseren Behandlung einer schwerwiegenden Krankheit ist verständlich und nachvollziehbar und kann auf andere seltene lebenslimitierende Krankheiten übertragen werden. Ein Grundproblem wird in der Stellungnahme allerdings nicht thematisiert: Nicht die Off-label-Anwendung (fehlende Zulassung), sondern die fehlende wissenschaftliche Evidenz bereitet Sorgen; denn zur Generierung der Evidenz bedarf es wissenschaftlicher Studien zur Dosisfindung, Wirksamkeit und Sicherheit.

Die Grundlage für Untersuchungen der relativ neuen Wirkstoffe mit Kindern im Rahmen kontrollierter klinischer Studien ist für mehrere der in der Stellungnahme genannten Medikamente gegeben. Die pharmazeutischen Unternehmer sind verpflichtet, vor der Zulassung bei Erwachsenen der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen pädiatrischen Entwicklungsplan („pediatric investigation plan“, PIP) vorzulegen. Ak-

tuell können die Substanzen Riociguat (6 bis 18 Jahre), Ambrisentan (>1 Jahr), Treprostinil (Neugeborene und >12 Jahre), Macitentan (1 Monat bis 18 Jahre) und Selexipag (<2 Jahre) im Rahmen pädiatrischer Prüfpläne in Studien eingesetzt werden. Wenn dieses Angebot ausreichend angenommen würde, käme es auch zur Zulassung. Sollte das Design der Studien eine Teilnahme nicht erlauben bzw. in der Praxis nicht umsetzbar sein, könnte das Gespräch mit den Herstellern gesucht werden, um die Prüfpläne entsprechend anzupassen. Ein Gespräch aller Beteiligten (Industrie, Akademiker, Patientenvertreter) mit Vertretern der regulatorischen Behörden wurde kürzlich veröffentlicht [1].

» Nur kontrollierte wissenschaftliche Studien können die fehlende Evidenz generieren

Ohne Studiendaten wird weiterhin die Off-label-Anwendung propagiert, deren Erfahrung bestenfalls in Fallserien publiziert wird. Beobachtungsstudien für die Medikamente Selexipag und Macitentan werden in Kürze erscheinen. Allerdings genügt eine Datengenerierung über Fallserien nicht dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis. In systematischen Recherchen spielen sie kaum eine Rolle, und eine Bewertung des notwendigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist ebenfalls nicht gegeben. Auch ein höchstrichterliches Urteil des Bundessozialgerichts (BSG 13.12.2016, Az. B 1 KR 1/16R, [2]) hat Fallberichte, Fallserien und kleinere epidemiologische Untersuchungen nicht als hinreichende Studienlage angesehen, um eine Finan-

zierung der Off-label-Anwendung über die Krankenkassen zu rechtfertigen [3].

Dennoch bleiben die Probleme einer Off-label-Anwendung, in diesem Fall mit teuren Medikamenten, die gerade die Marktzulassung für Erwachsene erhalten haben. Um einem Regress zu entgehen besteht die Notwendigkeit, bei den Kostenträgern die Erstattung im Einzelfall zu beantragen. Die Behauptung, dass die Kostenträger „ethisch unververtretbar“ handeln, wenn sie den Antrag ablehnen, ist diskussionswürdig. Die Krankenkassen müssen sich primär an die gesetzlichen Vorgaben halten und beauftragen den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung, der möglicherweise nicht über ausreichende Sachkenntnis verfügt und dem vielleicht nicht klar ist, dass die Prognose der pulmonalerteriellen Hypertonie oft fatal, einer onkologischen Krankheit ähnlich, zu bewerten ist.

Wie kann die schwierige Sachlage verbessert oder überwunden werden? Nur durch Verbesserung der Evidenz. Daraus lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Das wirkliche ethische Dilemma ist nicht die fehlende Zulassung, sondern die fehlende Evidenz für die Medikamentenanwendung beim Kind.
- Die Ärzteschaft muss für dieses Problem sensibilisiert werden und helfen, klinische Studien zu ermöglichen.
- Nur klinische Studien mit Kindern, die organisatorisch und ethisch herausfordernd sind, können das ethische Dilemma und das Problem der schwierigen Finanzierung lösen.
- Klinische Forschung darf nicht durch einen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln verhindert oder sogar umgangen werden.

- Die Benachteiligung der Kinder bei der Arzneimitteltherapie muss in der Politik und Öffentlichkeit bekannt gemacht werden, und die Dringlichkeit für klinische Studien zum Nachweis der Evidenz eingefordert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher
Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander
Universität Erlangen-Nürnberg
Loschgestr. 15, 91054 Erlangen, Deutschland
wolfgang.rascher@uk-erlangen.de

Interessenkonflikt. W. Rascher gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ollivier C, Sun H, Amchin W et al (2019) New strategies for the conduct of clinical trials in pediatric pulmonary arterial hypertension: outcome of a multistakeholder meeting with patients, academia, industry, and regulators, held at the European Medicines Agency on Monday, June 12, 2017. *J Am Heart Assoc* 8:e11306
- Bundessozialgericht Urteil vom 13.12.2016, B 1 KR1/16 R. <http://juris.bundessozialgericht.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bsg&nr=14499>. Zugriffen: 30. März 2020
- Rascher W, Wimmer S, Neubert A et al (2020) „Off-label“-Anwendung in der Klinik – Welche Folgen hat ein Urteil des Bundessozialgerichts für die Pädiatrie? *Monatsschr Kinderheilkd*. <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00869-0>

aus Ullmann, J., Mangold, E., Schade, G. et al., <https://doi.org/10.1007/s00112-014-3221-7>

Ihr Fall in *Monatsschrift Kinderheilkunde* – reichen Sie Ihr Manuskript für „Bild und Fall“ ein

Sie hatten einen interessanten Fall in Ihrer Praxis? Einen ungewöhnlichen Krankheits- und Behandlungsverlauf? Instruktives Bildmaterial, an dem sich das diagnostische und therapeutische Vorgehen darstellen lässt? Bereiten Sie Ihr Fallbeispiel für die Rubrik „Bild und Fall“ auf und lassen Sie mehr als 18.000 Leserinnen und Leser der *Monatsschrift Kinderheilkunde* an Ihren Erfahrungen teilhaben!

Der Beitrag gliedert sich in zwei Hauptteile:

- Im ersten Teil wird der Fall kurze dargestellt mit Anamnese, klinischem Befund und Diagnostik. Der Leser soll durch Fallbeschreibung und Bildmaterial alle nötigen Informationen erhalten, um selbst eine Diagnose zu stellen.
- Erst im zweiten Teil wird die Diagnose genannt. Therapie und Verlauf des vorgestellten Falls werden beschrieben; der Leser erhält weitere Hintergrundinformationen wie z.B. Pathogenese, Differentialdiagnose und weiterführende Diagnostik.

Einen detaillierten Leitfaden finden Sie auf www.MonatsschriftKinderheilkunde.de

Die Manuskripte werden von 2 unabhängigen Gutachtern geprüft. Sie erhalten detaillierte Rückmeldungen und konstruktive Anmerkungen zur Verbesserung Ihres Beitrags.

Reichen Sie Ihren Beitrag online ein: <https://www.editorialmanager.com/moki/>

Fragen zur Rubrik beantwortet die Redaktion:
Christine Braun
E-Mail: christine.braun@springer.com