

**Gutachten Nr. 47 vom 9. März 2009 die  
ethischen Auswirkungen der Gesetzgebung  
über Programme zum Einsatz von  
Arzneimitteln in Härtefällen  
(compassionate use) und über medizinische  
Notfallprogramme (medical need)**

**Antrag auf Gutachten vom 27. Juni 2007  
von Herrn Marc Bogaert, Vorsitzender des Ethikrates des  
Unikrankenhauses AZ Sint-Lucas Gent**

# INHALT DES GUTACHTENS

## Fragestellung

1. **Gesetzliche Bestimmungen und Vorschriften**
  - 1.1. *Verwendung bei Härtefällen (compassionate use, CU)*
  - 1.2. *Medizinische Notfallprogramme (medical need programs, MNP)*
2. **Verabreichung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen („off label use“)**
3. **Ethische Besprechung**
  - 3.1. *Einleitung*
  - 3.2. *Der Patient*
  - 3.3. *Der Arzt*
  - 3.4. *Die pharmazeutische Industrie*
  - 3.5. *Der Rat für ärztliche Ethik*
4. **Die Einschränkungen der jüngsten Gesetzesbestimmungen und die Empfehlungen des Ausschusses**

## Frage an den Ausschuss

In einem Schreiben vom 27. Juni 2007 fragt sich der Vorsitzende eines Rates für ärztliche Ethik, wie die jüngsten Gesetzesbestimmungen über die Bereitstellung von Arzneimitteln, die keine Vertriebs Erlaubnis erhalten haben, in der Praxis umzusetzen sind.

*„Es geht dabei um*

- *„compassionate use“: Erlaubnis, einem Patienten ein in Belgien nicht zugelassenes Arzneimittel zu verabreichen;*
- *„medical need“: Verwendung eines Arzneimittels, das in Belgien zugelassen ist, aber nicht für diese Indikation.*

*Für beide Situationen hat das für das Arzneimittel verantwortliche Unternehmen ein Programm bei den Behörden eingereicht. Solche Programme können nur dann zugelassen werden, wenn das Unternehmen beabsichtigt, das Mittel (compassionate use) oder die relevante Indikation (medical need) langfristig zu beantragen.*

*Als Vorsitzender eines örtlichen Ethikrates werde ich mit der Tatsache konfrontiert, dass Ärzte ziemlich oft (vor allem in einem Bereich wie der Onkologie) ein Mittel benutzen möchten – zum Beispiel wenn alle anderen Mittel versagt haben -, für das die Fachliteratur relevante Angaben enthält, das aber nicht zugelassen bzw. nicht für diese bestimmte Indikation zugelassen ist. Falls der Hersteller nicht die Absicht hat, die Zulassung zu beantragen, stellt sich das Problem, dass es nach den gesetzlichen Bestimmungen nicht zulässig ist, dieses Arzneimittel über ein Härtefallprogramm (Compassionate Use) oder ein medizinisches Notfallprogramm (Medical Need) bereitzustellen. Die Unternehmen sind sich dessen bewusst, stehen aber vor einem Dilemma: Entweder sie setzen sich über die gesetzlichen Bestimmungen hinweg oder verweigern dem Patienten eine mögliche Hilfe.*

*Ich wollte Sie fragen, ob sich der Beratende Ausschuss mit diesem Problem, das bedeutende ethische Auswirkungen hat, befassen kann.“*

# 1. Gesetzliche Bestimmungen und Vorschriften

Die Industrieländer haben Verfahren eingeführt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit von Arzneimitteln zu beurteilen, ehe diese in den Verkehr gebracht werden. Bekannt sind zum Beispiel die Verfahren der FDA (Food and Drug Administration) in den USA und der EMEA (der Europäischen Arzneimittel-Agentur) in der Europäischen Union.

Wir möchten nicht auf Einzelheiten eingehen, erinnern aber daran, dass die Erlaubnis, ein Arzneimittel in den Verkehr zu bringen, erst nach gründlicher Untersuchung aller klinischen, toxikologischen und pharmakologischen Versuche erteilt wird. Die EG-Richtlinien 2001/82/EG und 2001/83/EG dokumentieren diese Vorgehensweise.

Die letztgenannte Richtlinie schreibt in Artikel 6 Absatz 1 vor:

„Ein Arzneimittel darf in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn [...] eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde [...].“

Dieselbe Verpflichtung sieht die belgische Gesetzgebung in Artikel 6 § 1 des Arzneimittelgesetzes vom 25. März 1964 vor.

2004 wurde die EG-Verordnung Nr. 726/2004 eingeführt, die in bestimmten Umständen Ausnahmen zu dieser Allgemeinregel erlaubt. Artikel 83 Absatz 2 dieser Verordnung bestimmt, unter welchen Voraussetzungen Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden können, für die keine Genehmigung<sup>1</sup> zum Inverkehrbringen erteilt wurde:

„Für die Zwecke dieses Artikels bedeutet "compassionate use", dass ein den Kategorien des Artikels 3 Absätze 1 und 2 zugehöriges Arzneimittel aus humanen Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt wird, die an einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt und die mit einem genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Das betreffende Arzneimittel muss entweder Gegenstand eines Antrags auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 6 dieser Verordnung oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sein.“

Bei der Umsetzung der EG-Verordnung hat der belgische Gesetzgeber nicht nur Programme für Härtefälle vorgesehen, sondern auch medizinische Notfallprogramme, bei denen Arzneimittel für eine andere Indikation als diejenige, für die die Genehmigung zum Inverkehrbringen erteilt wurde, verabreicht werden können. Hier ist anzumerken, dass sich diese Bestimmungen, die frühzeitigen Zugang zu Arzneimitteln gewähren, für die noch keine Genehmigung zum Inverkehrbringen

---

<sup>1</sup> Hier ist anzumerken, dass Arzneimittel, die nur eine Genehmigung für Länder außerhalb der Europäischen Union besitzen (oder auf den Markt gebracht wurden), Arzneimitteln ohne Genehmigung gleichgestellt sind und die Compassionate-Use-Bestimmungen folglich auf sie anwendbar sind.

erteilt wurde, von den Regeln für Arzneimittel unterscheiden, die Gegenstand von Versuchen im Sinne des Gesetzes vom 7. Mai 2004 über Experimente an der menschlichen Person sind.

Die folgenden Gesetzesbestimmungen gelten nicht für Rezepturmedikamente.

### ***1.1. Verwendung bei Härtefällen (Compassionate Use, CU)***

Obschon eine EG-Verordnung – im Gegensatz zu einer Richtlinie – in all ihren Bestandteilen bindend ist und in allen Mitgliedstaaten anwendbar ist, sobald sie im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften veröffentlicht worden ist, haben die belgischen Behörden diese Verordnung trotzdem in der belgischen Gesetzgebung umgesetzt, und zwar durch Artikel 6quater des Arzneimittelgesetzes vom 25. März 1964, abgeändert durch das Gesetz vom 1. Mai 2006<sup>2</sup>, das in § 1 Punkt 2 besagt:

„2. Der König kann auch Regeln für die Bereitstellung von Humanarzneimitteln für Härtefälle im Sinne von Artikel 83 der oben erwähnten EG-Verordnung Nr. 726/2004 festlegen.“

Die Ausführungsmodalitäten werden in Artikel 106 des K.E. vom 14. Dezember 2006<sup>3</sup> festgelegt:

„§ 1. Anträge auf Umsetzung eines Programms zur Bereitstellung von Arzneimitteln für Härtefälle [...] sind an den Minister oder an seinen Bevollmächtigten zu richten (in der Praxis, an die FAGG, die Föderale Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte), zusammen mit dem Gutachten eines Ethikrates [...], aus dem hervorgeht, dass das Arzneimittel die Kriterien für den Einsatz in Härtefällen erfüllt. [...]

[...]

Der Antrag auf Ausführung des Programms beschreibt unter anderem die Kriterien, nach denen die Patienten in das Programm aufgenommen werden können, die Indikation, für die das Arzneimittel bereitgestellt wird, die Programmlaufzeit, die Aufteilung der Transport- und Verabreichungskosten sowie die Modalitäten, nach denen mit den nichtgebrauchten Arzneimitteln umzugehen ist. Der Antragsteller erstellt auch ein Standarddokument für die fundierte Zustimmung, das der behandelnde Arzt dem Patienten vorlegt, der in das Programm aufgenommen wird. [...]

[...]

§ 3. [...]

Das in einem solchen Programm verwendete Arzneimittel darf den an diesem Programm beteiligten Patienten nicht verkauft werden [...].“

---

<sup>2</sup> Gesetz vom 1. Mai 2006 zur Neufassung der Gesetzgebung über Pharmaka, veröffentlicht im Belgischen Staatsblatt vom 16. Mai 2006, dessen Art. 11 Artikel 6quater § 1 Nr. 2 und 3 des Arzneimittelgesetzes vom 25. März 1964 abändert.

<sup>3</sup> K.E. vom 14. Dezember 2006 über Human- und Tierarzneimittel, veröffentlicht im Belgischen Staatsblatt vom 22. Dezember 2006.

Artikel 107 desselben K.E. vom 14. Dezember 2006 legt das Verfahren fest, das bei der Aufnahme eines Patienten in so ein Härtefallprogramm einzuhalten ist:

„§ 2. Der behandelnde Arzt stellt pro Patienten einen schriftlichen Antrag an den Programmausführer (in der Praxis das Pharmaunternehmen).

Bei diesem Antrag erklärt er, dass

- er sich dessen bewusst ist, dass er persönlich die Verantwortung für die Verwendung eines (noch) nicht zugelassenen Arzneimittels übernimmt;
- die Krankheit, gegen die das Arzneimittel verabreicht wird, entweder eine chronische Krankheit oder eine schwer gesundheitsschädigende Krankheit oder eine lebensbedrohliche Krankheit ist und dass die Krankheit nicht zufriedenstellend mit einem Arzneimittel behandelt werden kann, das in Belgien auf dem Markt ist und für diese Indikation zugelassen ist; der behandelnde Arzt beschreibt die Krankheit;
- er den betreffenden Patienten oder seinen Vertreter gemäß dem Gesetz vom 22. August 2002 über die Rechte des Patienten deutlich und vollständig über alle Programmmodalitäten informieren wird;
- er die schriftliche Zustimmung des Patienten oder seines Vertreters [...] zur Teilnahme an dem Programm schnellstmöglich, jedoch spätestens vor Beginn der Behandlung mit dem besagten Arzneimittel einholen wird [...].

§ 3. Er hebt zehn Jahre lang eine Kopie der Unterlagen [...] auf [...].“

Der Gesetzgeber verlangt vor Einreichen eines Antrags auf Ausführung eines Programms ein Gutachten eines medizinischen Ethikrates mit sogenannter „vollständiger Zulassung“<sup>4</sup>, sieht jedoch nicht vor, dass sich ein Rat für ärztliche Ethik über die Aufnahme eines Patienten in dieses Programm äußert.

### **1.2. Medizinische Notfallprogramme (medical need programs, MNP)**

Zusätzlich zu den Vorschriften, die die Bereitstellung von Humanarzneimitteln für Härtefälle regeln, zum Beispiel auf europäischer Ebene, sieht das Gesetz vom 1. Mai 2006 „medizinische Notfallprogramme“ vor, die die Verabreichung eines Arzneimittels erlauben, das bereits registriert ist, aber für eine andere Indikation angewendet als diejenige, für die die Erlaubnis zum Inverkehrbringen erteilt wurde. Diese Bestimmung, die nicht in der EG-Verordnung enthalten ist, erweitert die Bereitstellungsmöglichkeiten.

---

<sup>4</sup> Die Bezeichnung «Rat für ärztliche Ethik» stimmt überein mit der Definition des « Ethikrates » in Art. 2 Nr. 4 des Gesetzes vom 7. Mai 2004 über Experimente an der menschlichen Person. Nur die Räte für ärztliche Ethik mit sogenannter „vollständiger Zulassung“ sind befugt, das einzige Gutachten über ein Versuchsprotokoll abzugeben (für den Zeitraum vom 1. April 2009 bis zum 31. März 2012 sind das 38 Räte für ärztliche Ethik). Wenn in Artikel 106 des K.E. vom 14. Dezember 2006 steht, dass dem Antrag auf Ausführung eines Programms zur Bereitstellung von Arzneimitteln für Härtefälle ein Gutachten eines Ethikrates beiliegen muss, dann ist darunter ein Rat für ärztliche Ethik mit vollständiger Zulassung zu verstehen. Härtefälle- und Notfallprogramme fallen übrigens nicht unter das Gesetz vom 7. Mai 2004 über Experimente an der menschlichen Person.

*Artikel 6quater § 1 Nr. 3 Absatz 2:*

*„Unter „medizinische Notfallprogramme“ versteht man die Verabreichung eines Arzneimittels an Menschen, um den medizinischen Bedarf von Patienten zu decken, die an einer chronischen Krankheit, einer schwer gesundheitsschädigenden Krankheit oder einer lebensbedrohlichen Krankheit leiden und die nicht zufriedenstellend behandelt werden können mit einem Arzneimittel, das für diese Indikation zugelassen und im Handel erhältlich ist. Für das besagte Humanarzneimittel muss eine Erlaubnis zum Inverkehrbringen erteilt worden sein, aber die Indikation für die Behandlung dieses Leidens wurde noch nicht freigegeben, oder das Humanarzneimittel ist für diese freigegebene Indikation noch nicht im Handel.“*

Der Gesetzentwurf vom 23. Dezember 2005, der dem Staatsrat<sup>5</sup> zur Begutachtung vorgelegt wurde, sah vier Situationen vor, in denen es möglich war, ein medizinisches Notfallprogramm anzuwenden, nämlich *„wenn für das Humanarzneimittel für die Behandlung des besagten Leidens:*

- ein Antrag auf Zulassung des Arzneimittels für diese Indikation in Bearbeitung ist oder*
- die Erlaubnis zum Inverkehrbringen erteilt wurde, das Humanarzneimittel aber noch nicht mit dieser Indikation in den Handel gebracht wurde oder*
- die klinischen Versuche mit dem Arzneimittel noch laufen oder*
- die Fachliteratur physiopathologische oder relevante Angaben zur Verwendung des Humanarzneimittels für die Behandlung des besagten Leidens enthält.“*

Die letzte Möglichkeit, die auf Literaturangaben verweist, wurde infolge des Gutachtens des Staatsrates in der endgültigen Gesetzesfassung gestrichen. Diese Möglichkeit wurde für zu weitreichend und zu schwer zu definieren befunden<sup>6</sup>.

Der Ausschuss weist auf die Analogie der medizinischen Notfallprogramme mit der weitverbreiteten Praxis hin, Arzneimittel für andere Indikationen oder andere Patientengruppen einzusetzen als diejenigen, die in der Arzneimittelzulassung angegeben sind („off label use“), oder sogar nichtzugelassene Arzneimittelsubstanzen oder galenische Formen zu verabreichen („off licence use“).

---

<sup>5</sup> Parl. werkz. Kamer, 2005-2006, 41-2189/001, S. 74

<sup>6</sup> Idem S. 107, 23.3. Siehe auch Gobert M., « Usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence : le cadre légal créé par la nouvelle loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique et par son arrêté royal d'exécution du 14 décembre 2006 », *Revue de droit de la santé*, 2007-2008, S. 7.

## 2. Verabreichung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen („off label use“)

Das Verschreiben von Arzneimitteln, für die eine Erlaubnis zum Inverkehrbringen erteilt wurde und die im Handel erhältlich sind, für andere Indikationen oder andere Patientengruppen als diejenigen, die in der Arzneimittelzulassung angegeben sind, ist in der Tat eine weitverbreitete Praxis. Medizinische Notfallprogramme sind eigentlich für ernsthafte Erkrankungen gedacht, während die Verabreichung „off label“ hauptsächlich, aber nicht ausschließlich geläufige Erkrankungen betrifft. In den Vereinigten Staaten betreffen 21% der Verschreibungen Arzneimittel, die außerhalb der von der FDA erkannten Bedingungen verabreicht werden, und für 73% dieser Medikamente ist die wissenschaftliche Grundlage sehr dünn oder inexistent. Dieser Anteil ist besonders hoch bei einigen pharmakologischen Kategorien: 74% der Antiepileptika, 60% der Antipsychotika und 41% der Antibiotika (Stafford 2008<sup>7</sup>).

Bei der Verabreichung von Arzneimitteln mit einer entsprechenden Markteinführungserlaubnis für nichtanerkannte Indikationen wird meistens ein höherer pharmakologischer Effekt erwartet. Manchmal wird sie durch eine Analyse der physiopathologischen Mechanismen gerechtfertigt, zum Beispiel werden Behandlungen, deren Wirksamkeit bei Asthmapatienten nachgewiesen wurde, auf Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ausgedehnt.

Diese Praxis hat sicher auch Vorteile. Sie gibt dem Arzt die Möglichkeit, sein Recht auf therapeutische Freiheit auszuüben. Sie ermöglicht Neuerungen in der klinischen Praxis, insbesondere wenn die anerkannten Behandlungen ergebnislos waren. Manchmal kann sie auch die Behandlungskosten senken. Ein Beispiel dafür ist der Einsatz von Antikörpern gegen VEGF (Vascula Endothelial Growth Factor) bei der Behandlung der proliferativen Molekulardegeneration in den USA. Die Behandlung mit Ranibizumab, einem anerkannten Produkt für diese Erkrankung, kostet 1.435 € pro intraokulare Anwendung. Bevacizumab, ein anderer Wirkstoff gegen VEGF, der nur für die intravenöse Behandlung bestimmter Krebsarten (zum Beispiel Kolorektalkarzinome<sup>8</sup>) zugelassen ist, wird manchmal durch intraokulare Injektion für die Behandlung von Netzhauterkrankungen eingesetzt, weil er bis zu fünfzigmal billiger ist. Seine Wirksamkeit bei dieser Indikation konnte jedoch in keinem einzigen randomisierten Studie nachgewiesen werden<sup>9</sup>.

Bei diesem Einsatz außerhalb der anerkannten Indikationen geht es nicht nur um den Einsatz bei anderen Pathologien, sondern auch um die Verabreichung anderer Dosierungen (wie in dem oben genannten Beispiel mit Bevacizumab), bei anderen Bevölkerungsstichproben und in nichtbewerteten Kombinationen.

---

<sup>7</sup> Stafford R.S. « Regulating Off Label Drug use. Rethinking the Role of the FDA », *N. Engl. J. Med.*, (2008)358; S..1427-1429

<sup>8</sup> Kolorektalkarzinom = Dickdarm- und Rectumkrebs

<sup>9</sup> *Folia Pharmotherapeutica*, 2007, 34(12),S. 106-107.

Bei bestimmten Populationen werden Arzneimittel häufig „off label“ eingesetzt, besonders bei Kindern, schwangeren Frauen und Hochbetagte. Nur wenige Arzneimittel wurden ausführlich an Kleinkindern getestet, und oft sind sie nicht in der angemessenen Dosierung verfügbar. Eine neue Studie auf einer Kinderstation eines belgischen Universitätskrankenhauses zeigt, dass 50% der Verschreibungen Arzneimittel betreffen, die außerhalb der in der Marktzulassung angegebenen Bedingungen verwendet werden, und dass 17% dieser Arzneimittel in Belgien nicht zugelassen sind oder zumindest nicht in der verwendeten Darreichungsform. 74% der untersuchten Patienten erhielten während ihres Krankenhausaufenthaltes mindestens ein Arzneimittel außerhalb der in der Zulassung angegebenen Bedingungen. Diese Praxis ist am häufigsten in der Neonatologieabteilung und auf der Kinderintensivstation<sup>10</sup>. Angesichts der geringen Anzahl Patienten, die sich auf verschiedene Altersgruppen verteilen (Frühgeborene, Neugeborene, Kinder, Jugendliche), scheint der pharmazeutischen Industrie wenig daran gelegen, die Arzneimittel speziell an Kindern zu testen und angemessene Produktformen zu vermarkten; außerdem hat sie anscheinend auch Angst vor den damit verbundenen hohen Kosten. Dieses Desinteresse ist umso verständlicher, als das Fehlen anerkannter pädiatrischer Indikationen den Einsatz von Arzneimitteln, die nur an erwachsenen Patienten getestet wurden, bei dieser Population nicht zu bremsen scheint. Diese Situation hat die Europäische Union dazu veranlasst, Maßnahmen zu ergreifen, um die pharmazeutische Industrie anzuspornen, Arzneimitteltests an Kindern unter bestimmten Bedingungen durchzuführen.

Wenn die Ärzteschaft auf die offizielle Anerkennung der Indikationen in all diesen Situationen warten müsste, würden sehr viele Versuche notwendig sein, und die – manchmal lebenswichtigen – neuen Behandlungen würden erst nach langer Zeit für besondere Populationen zugänglich. Auch heute noch haben viele Kinder keinen Zugang zu wichtigen Behandlungen, weil die entsprechenden Arzneimittel fehlen oder weil keine Dosierung für eine pädiatrische Nutzung besteht.

Die Nachteile der Praxis, Arzneimittel mit Marktzulassung außerhalb der angegebenen Indikation zu verwenden, bestehen hauptsächlich darin, dass ihre Wirksamkeit bei dieser Verwendung nicht nachgewiesen ist und dass ihre Nebenwirkungen für bestimmte Populationen größtenteils unbekannt sind. Dies gilt insbesondere für Kleinkinder und Hochbetagte, die einen besonderen Stoffwechsel haben, oder für schwangere Frauen, wenn man die besonderen Risiken für das ungeborene Kind berücksichtigt.

Diese Praxis stößt auch auf Finanzierungsprobleme: Gewisse Arzneimittel sind sehr teuer und werden nur bei besonderen Umständen erstatten, wobei die Erstattung von der vorherigen Zustimmung des Vertrauensarztes der Krankenversicherung des Patienten oder des Besonderen Solidaritätsfonds abhängt.

Ein weiterer Nachteil ist, dass die gängige Praxis dieser „Off Label“-Verwendung die pharmazeutische Industrie entmutigen könnte, Versuche durchzuführen, um die

---

<sup>10</sup> Annicq A., Robeyst A., Segers N. *et al.*, « Unlicensed en off-label gebruik van medicatie bij kinderen », *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2008, 64, S. 677-682.

Verwendung dieser Arzneimittel in neuen Indikationen, anderen Dosierungen oder an bestimmten Populationen zu testen. Das heutige Interesse für Studien, die in der Pädiatrie durchgeführt wurden, ist ein Fortschritt auf diesem Gebiet.

### **3. Ethische Besprechung**

#### **3.1. Einleitung**

Die Verfahren zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Arzneimitteln vor der Markteinführung haben zweifellos Vorteile. Sie bieten Garantien hinsichtlich des therapeutischen Nutzens und der Unbedenklichkeit der getesteten Moleküle. Absolute Sicherheit besteht jedoch nie, da klinische Studien im Allgemeinen an einer begrenzten Anzahl Patienten durchgeführt werden, die genaue Kriterien in puncto Alter und Fehlen von Krankheitskombinationen erfüllen. Bestimmte außergewöhnliche Nebenwirkungen (die jedoch das Leben der Patienten bedrohen können) werden nur durch spontane Meldungen von Ärzten oder Apothekern oder durch Untersuchungen entdeckt, die an zahlreichen, nichtausgesuchten Patienten durchgeführt werden, die für die Patientenpopulation repräsentativ sind, für die das Molekül bestimmt ist. Diese Untersuchungen werden jedoch meistens durchgeführt, nachdem das Arzneimittel auf den Markt gebracht wurde.

Die Bewertungsverfahren haben auch Nachteile. Sie sind teuer und zeitraubend: Mehrere Jahre vergehen zwischen dem Beginn des Verfahrens und der Erteilung der Erlaubnis, das Arzneimittel in den Handel zu bringen. Die dadurch entstandene Verzögerung bei der Einführung innovativer Moleküle zur Behandlung von Erkrankungen, für die die verfügbaren therapeutischen Mittel unzureichend sind, stimmt nachdenklich. Vereinigungen von Krebspatienten oder HIV-Infizierten (Human Immunodeficiency Virus) haben wiederholt auf die Bedeutung dieses Problems hingewiesen: Sie betonen, dass Patienten, denen das bewertete Arzneimittel helfen könnte, zu sterben drohen, bevor sie es einnehmen können.

Die beschriebenen Verfahren – d.h. das Programm für Härtefälle (compassionate use/CU) und das medizinische Notfallprogramm (medical need/MNP) – versuchen, eine Antwort auf diese Situation zu geben, und die Verwendung von Arzneimitteln zuzulassen, für die noch keine Erlaubnis zum Inverkehrbringen erteilt wurde (CU) oder die keine Erlaubnis haben oder die für die betreffende Indikation noch nicht auf dem Markt sind (MNP). Ihre Verabreichung wirft jedoch eine Reihe ethischer Fragen auf, die sowohl die Patienten, den verschreibenden Arzt und die pharmazeutische Industrie als die Ethikräte betreffen. Diese Fragen stellen sich gleichermaßen bei den Programmen für Härtefälle wie bei den medizinischen Notfallprogrammen. Im weiteren Verlauf des Textes gehen wir nur dann getrennt darauf ein, wenn dies erforderlich ist.

#### **3.2. Der Patient**

Die Ausschussmitglieder haben Verständnis für die Ungeduld des Patienten, der an einer schweren Krankheit leidet, der – nachdem alle verfügbaren Möglichkeiten ausgeschöpft wurden – verzweifelt hofft, sich etwas besorgen zu können, das das Fortschreiten der Krankheit verzögern oder ihm nur ein bisschen Hoffnung geben könnte: „Man hat nicht alles probiert“.

Es ist Aufgabe des Arztes, darauf hinzuweisen, dass zwangsläufig ein Spannungsfeld zwischen der Schnelligkeit und dem Nachweis der Sicherheit/Effizienz besteht. Es kostet Zeit, die Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels nachzuweisen. Das ist aber gerade das, was der Patient mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung nicht mehr hat.<sup>11</sup>

Die Beschreibung der Erkrankungen, die die Inanspruchnahme von Programmen für Härtefälle oder medizinischen Notfallprogrammen rechtfertigen, ist in den Königlichen Erlassen nicht sehr aufschlussreich. Diese Erkrankungen müssen lebensbedrohlich sein, die Gesundheit ernsthaft gefährden und nicht mit einem im Handel verfügbaren Arzneimittel zufriedenstellend behandelt werden können. Darunter fallen also die Arzneimittel, die – im Vergleich zu bestehenden Behandlungen – möglicherweise signifikante Vorteile bieten, sei es bei der Wirksamkeit oder bei der Verträglichkeit. Der Begriff „innovatives Arzneimittel“ ist möglicherweise schwer zu definieren, da das Programm für Härtefälle auf Arzneimittel ausgerichtet ist, die sich im Entwicklungsstadium befinden und mit denen man wenig Erfahrung hat.

Bei einem Arzneimittel im Entwicklungsstadium ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis schwer zu beurteilen. Der Patient muss klipp und klar über diese Situation informiert werden. Er muss wissen, was den Einsatz eines Moleküls rechtfertigt, das noch nicht im Handel ist (CU), oder eines Arzneimittels, das eine Zulassung hat, aber nicht für die betreffende Indikation (MNP). Es ist nochmal daran zu erinnern, dass viele, heute im Entwicklungsstadium befindliche Moleküle niemals Einzug in die klinische Praxis halten werden, entweder wegen fehlender Wirksamkeit oder wegen erheblicher Nebenwirkungen, die während seiner Entwicklung entdeckt wurden. Der K.E. vom 14. Dezember 2006 sieht aber eine lange Bereitstellungszeit vor. Falls beschlossen wird, das Produkt nicht auf den Markt zu bringen, wird das Programm vielleicht abgebrochen werden. Was geschieht dann mit den Patienten, die noch mit diesem Molekül behandelt werden, vielleicht mit Erfolg? Wir bedauern, dass die Berichterstattung der Medien über die Ergebnisse von Vorstudien oft nicht ausreichend nuanciert ist und unberechtigte Hoffnungen bei Patienten entstehen lässt. Die Forscher sind mit schuld an dieser Situation. Ihre Ankündigungen in den Medien lassen manchmal therapeutische Lösungen vermuten, bei denen es sich vorerst aber nur um Hypothesen handelt.

---

<sup>11</sup> Mayer M., « Listen to *all* the voices : an advocate's perspective on early access to investigational therapies », *Clinical Trials*, 2006, 3, S. 149-153.

Die ersten Phasen der Beurteilung eines Moleküls finden bei gesunden Freiwilligen (Phase I) oder bei Patienten statt, die anhand von Kriterien wie Alter und Gesundheitszustand (Phase II und III) ausgesucht wurden. Es ist zum Beispiel fast eine allgemeine Regel, Patienten mit gestörter Leber- oder Nierenfunktion auszuschließen. Bei Studien über Krebspatienten ist es üblich, nur Testpersonen auszusuchen, die noch eine gewisse Autonomie besitzen und eine Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten haben. Diese Studien zeigen, dass bei einem Patienten mit fortgeschrittenem Krebs, der alle Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft hat und dessen Lebenserwartung ohne eine neue Behandlung begrenzt ist, nicht vorausgesagt werden kann, wie das Molekül anschlägt oder welche Nebenwirkungen es hat. Was für ein Molekül im Entwicklungsstadium gilt, gilt auch, wenngleich in geringerem Maße, für ein Arzneimittel, das die Erlaubnis zum Inverkehrbringen erhalten hat, jedoch nicht für die betreffende Indikation oder die betreffende Population. Ein Beispiel hierfür sind die geringe Wirksamkeit und das Selbstmordrisiko bei depressiven Jugendlichen, die mit den neuesten Antidepressiva behandelt werden.

Ärzte, die Patienten behandeln, welche an Krebs, AIDS oder degenerativen Nervenkrankheiten leiden, berichten, es sei nicht außergewöhnlich, dass sie – manchmal vollkommen zu Unrecht – von einzelnen Patienten oder von Patientenvereinigungen unter Druck gesetzt würden, die aus den Medien oder im Internet von vielversprechenden Möglichkeiten einer Laborbeobachtung oder von den ersten Ergebnissen von Versuchen an einer kleinen Gruppe von Testpersonen erfahren hätten. Dieser Druck habe die Behörden manchmal dazu veranlasst, die Verfahren für das Inverkehrbringen zu beschleunigen.

Die Programme für den Einsatz von Arzneimitteln, die sich im Entwicklungsstadium befinden oder denen noch keine Erlaubnis zum Inverkehrbringen erteilt wurde, richten sich in erster Linie an Patientengruppen, die an einer ganz bestimmten Krankheit leiden. Sie bieten weitaus weniger oft eine Lösung für die Situation eines einzelnen Patienten an, der mit einem kritischen Zustand in einem oft komplexen Umfeld konfrontiert wird und der in der Zuflucht zu einem neuen, noch nicht verkauften Arzneimittel eine Lösung zu finden hofft. Bevor es die europäischen und belgischen Gesetzesbestimmungen über diese Bereitstellungsprogramme gab, akzeptierte das Pharmaunternehmen gewöhnlich, das Arzneimittel in Härtefällen für bestimmte Patienten bereitzustellen, die nicht immer die Kriterien der Programme erfüllten, die frühzeitigen Zugang zu solchen Arzneimitteln gewähren. Die Verpflichtung, die gesetzlichen Bestimmungen einzuhalten und die Genehmigung der Programme zu beantragen, erschwert bestimmte punktuelle Eingriffe oder macht sie sogar unmöglich. Eine positive Antwort auf Einzelanfragen ist aber besonders nützlich, wenn man einen frühzeitigen Zugang zu manchmal sehr teuren Arzneimitteln unter guten Sicherheitsbedingungen erreichen möchte.

Der gebührend informierte Patient oder sein Vertreter muss eine Einwilligung unterschreiben. Es scheint nützlich, auch die Erlaubnis einzuholen, die

eingesammelten anonymisierten Angaben über die Verträglichkeit des im Rahmen eines solchen Programms eingesetzten Moleküls weiterzugeben: So können die Kenntnisse über das betreffende Arzneimittel erweitert werden, wie das bei den Daten aus klinischen Versuchen der Fall ist.

### **3.3. Der Arzt**

Die Verantwortung für das Verschreiben eines Arzneimittels liegt immer beim Arzt, umso mehr wenn das verschriebene Produkt nicht für den Markt zugelassen ist oder wenn es für eine Indikation verabreicht wird, die nicht offiziell anerkannt ist. Wenn es in solchen Situationen zu unerwünschten Folgen kommt, können medizinrechtliche Probleme auftauchen.<sup>12</sup>

Obschon der Arzt nach seinem Berufsethos verpflichtet ist, sich über den Fortschritt der Medizin auf dem Laufenden zu halten, damit er seinen Patienten optimal behandeln kann, muss er auch eine kritische Geisteshaltung an den Tag legen und aus den Entdeckungen, die als innovativ oder verheißungsvoll vorgestellt werden, diejenigen aussuchen, die für seinen Patienten nützlich sind. Eine nutzlose Behandlung ist ethisch inakzeptabel und zeugt von therapeutischer Hartnäckigkeit. Die Verpflichtung, dem Patienten bestmöglich zu helfen, rechtfertigt nicht, dass gleich was wird unternommen und bestimmt nicht, dass dem Patienten und seinem Umfeld falsche Hoffnungen gemacht werden. Ein Arzt, der mit unbegründeten Bitten konfrontiert wird, muss dem Patienten genau die Gründe erläutern, die seine Haltung rechtfertigen.

Die Beurteilung, ob ein Molekül nützlich ist und ob es Nebenwirkungen hat, ist in diesem Stadium manchmal schwierig. Die verfügbaren Daten sind in der Regel begrenzt. Weil es sich um ernsthafte Erkrankungen handelt, sind diese Patienten durchweg bei hochqualifizierten Ärzten in Behandlung, die über den letzten wissenschaftlichen Stand in ihrem Fachgebiet auf dem Laufenden sind.

Es ist Sache des behandelnden Arztes, das Pharmaunternehmen zu bitten, seinen Patienten in ein Programm aufzunehmen. Er formuliert die Frage, beschreibt ausführlich seinen Patienten, holt seine Zustimmung ein und verschreibt schließlich das Arzneimittel und überwacht dessen Verabreichung.

In diesem Zusammenhang hat der Arzt zu prüfen, ob sein Haftpflichtversicherer oder die Versicherung des Krankenhauses das Risiko deckt, das mit der Verabreichung eines für den Handel noch nicht zugelassenen Arzneimittels verknüpft ist.

### **3.4. Die pharmazeutische Industrie**

---

<sup>12</sup> Siehe diesbezüglich Delforge C., *La responsabilité civile du médecin au regard de la prescription de médicaments* », *R.G.D.C.*, 2003, pp. 369-383, *adde* Gobert M., « Publicité et information relatives aux médicaments : les limites de ces deux notions au travers de la pratique dans tous ses aspects », *Revue de droit de la santé*, 2008-2009, S. 187-203

Die Firma, die das Arzneimittel entwickelt hat, beantragt die Aufstellung des Programms bei den zuständigen Behörden. Sie muss jedoch die Teilnahme an kontrollierten Versuchen bevorzugen und den Zugang zu den Programmen folglich auf Patienten beschränken, die die Kriterien für die Aufnahme in diese Versuche nicht erfüllen.

Das Gesetz verpflichtet die Firma nicht, auf einen Antrag auf Start eines Programms oder auf die Bitte um Aufnahme eines Patienten in ein bestehendes Programm einzugehen. Für die Ablehnung der Firma kann es verschiedene Gründe geben. Entweder reichen die Argumente, die dem Antrag zugrunde liegen, nicht aus, um die Aufstellung eines Programms zu rechtfertigen, oder die kommerziellen Aussichten des Moleküls sind unsicher, und die Firma ist nicht bereit, die mit dem Programm verbundenen Ausgaben, nämlich die kostenlose Verteilung der betreffenden Arzneimittel, zu tätigen. Das Gesetz bestimmt übrigens, dass diese Arzneimittel gratis verteilt werden müssen.

Die nur durch Literaturangaben begründete Zuflucht zu einer neuartigen Therapie kann große ethische Probleme verursachen, falls das Produkt – wie das oft der Fall ist – niemals für die beabsichtigte therapeutische Indikation zugelassen werden sollte. Die Frage, die diesem Gutachten zugrunde liegt, geht aber genau in diese Richtung. Die Verzweiflung des Patienten, der sich in einer ausweglosen Situation befindet und alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft hat, und der Wunsch des Arztes, diesem Patienten alle therapeutischen Möglichkeiten anzubieten, sind verständlich. Wahrscheinlich erklärt diese Suche nach dem letzten Hoffnungsschimmer, warum manche Patienten Zuflucht zu Alternativen ohne jegliche wissenschaftliche Grundlage suchen, zum Beispiel zu Armbändern, die als Behandlung von Leukämie bei Kindern angeboten werden.

Um ein Härtefall- oder ein medizinisches Notfallprogramm zu starten, muss die Firma – gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem federführenden medizinischen Experten – die Informationen zusammentragen, die ein belgischer Rat für ärztliche Ethik mit sogenannter „vollständiger Zulassung“ im Sinne des Gesetzes vom 7. Mai 2004 braucht, um ein Gutachten über die Zweckmäßigkeit und die Rechtfertigung des Antrags abgeben zu können.

Bei der Aufnahme von Patienten in ein bestimmtes Programm kann die Firma auch Patienten oder einigen unter ihnen den Zugang zu den Arzneimitteln verweigern, wenn sie nicht die genau definierten Kriterien erfüllen, aber auch aus anderen Gründen, zum Beispiel wenn die verfügbaren Arzneimittelmengen nicht ausreichen. In den Anfangsphasen klinischer Tests ist nur eine begrenzte Menge des Produkts verfügbar. Bei manchen Produkten die nach Biomolekulartechniken hergestellt werden, kann es sein, dass das Produkt in diesem Stadium wegen des Umfangs der erforderlichen Investitionen noch kein Industrieniveau erreicht hat und dass die Firma

zögert, diese Investitionen zu tätigen, bevor sie nicht weiß, ob das besagte Molekül Zukunft hat. Die Literatur berichtet über das jüngste Beispiel Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptor des menschlichen epidermischen Wachstumsfaktor (EGFR, „epidermal growth factor receptor“). Die ersten Ergebnisse, die dessen Wirksamkeit bei bestimmten Patienten mit Dickdarmkrebs mit Metastasen oder mit epidermischem Kopf- oder Halskrebs belegen, waren kaum veröffentlicht, da erhielt die Firma ImClone, die das Arzneimittel herstellt, etwa 8500 Anträge auf Aufnahme in ein Härtefallprogramm, um so Zugang zu dem Arzneimittel zu bekommen. Als Erstes hat die Firma versucht, diesem Ansturm Herr zu werden, indem sie die Devise angewandt hat „Wer zuerst kommt, malt zuerst“. Sie sah sich schnell gezwungen, das Härtefallprogramm abubrechen, weil die kommerzielle Entwicklung des Produkts in Gefahr zu raten drohte. Das Unternehmen hat dann Druck auf die FDA ausgeübt, um das Verfahren für das Inverkehrbringen zu beschleunigen, und gleichzeitig seine Produktionskapazität erhöht, um die Nachfrage befriedigen zu können, einschließlich der Nachfrage aus anderen Härtefallprogrammen für die Verabreichung von Cetuximab bei anderen Indikationen.

Die Weigerung, ein Programm zu starten oder bestimmte Patienten darin aufzunehmen, lässt sich auch durch die Befürchtung erklären, die Verwendung eines neuen Moleküls bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen könne viele Nebenwirkungen oder therapeutische Misserfolge verursachen, die dem Arzneimittel und dem Unternehmen ein negatives Image bescheren könnten. Dieser erste Eindruck kann schwer zu korrigieren sein und bedeuten Auswirkungen auf die Markteinführung des Produkts haben.

Ärzte, die mit solchen Situation konfrontiert werden, in denen die Zuflucht zu den medizinischen Nofallprogrammen CU und MNP unmöglich ist, stehen vor einem ethischen Konflikt. Wie können sie sich einerseits diese Arzneimittel für Patienten mit schweren Erkrankungen, die alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft haben oder die Kosten dafür nicht tragen können, besorgen und andererseits die gesetzlichen Bestimmungen nicht überschreiten? Sich das Mittel auf indirektem Weg besorgen, zum Beispiel im Internet, birgt das Risiko, dass Produkte erworben werden, deren Qualität nicht garantiert werden kann. Bei der Herstellerfirma um Muster betteln zu gehen, deren Anzahl zwangsläufig begrenzt ist, birgt die Gefahr, dass man selbst, aber auch die Firma illegal handeln muss, und das Risiko, dass die Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, denen die Verabreichung des Arzneimittels geholfen hätte, nicht garantiert werden kann.

Um eine maximale Wirksamkeit dieser Programme bei Patienten zu garantieren, denen sie helfen können, wäre es nützlich, die von der AFMPS (Föderale Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte) genehmigten Programme in einer Datenbank zu speichern, die der Ärzteschaft zugänglich ist. Der Eintrag eines Programms in diese

Referenzliste darf jedoch nicht als Werbung für die missbräuchliche Nutzung einer nichtzugelassenen Anwendung oder für eine neue Indikation verstanden werden.

Es wäre bedauerlich, wenn die Erfahrung, die mit der Anwendung von Arzneimitteln im Rahmen dieser Programme gemacht wird, nicht genutzt würde. Die gesetzlichen Bestimmungen müssten abgeändert werden und einen anonymisierten Bericht vorschreiben, der – zum Beispiel alle drei Monate - die Reaktion des Patienten auf die Behandlung beschreibt, die in den Programmen außerhalb der anerkannten Indikationen angewandt wird. Dies setzt ein Verfahren voraus, mit dem der AFMPS mitgeteilt werden könnte, für welche Art von Problemen das Arzneimittel verabreicht wurde – unter Wahrung der Vertraulichkeit der Personendaten – und mit dem Angaben über die Reaktion der Patienten auf die Behandlung und über deren Verträglichkeit gesammelt werden können. Dadurch könnten auch der Nutzen und die Risiken des gestarteten Programms bewertet werden.

### **3.5. *Der Rat für ärztliche Ethik***

Bei diesen Programmen für Härtefälle (compassionate use) und medizinische Notfälle (medical need), die den frühzeitigen Zugang zu innovativen Arzneimitteln ermöglichen, hat der Gesetzgeber dem Rat für ärztliche Ethik eine bedeutende Rolle zugeordnet. Den vom Gesetz vom 7. Mai 2004 anerkannten Räten für ärztliche Ethik ist in der Tat die Aufgabe vorbehalten, ein Gutachten zu klinischen Versuchen abzugeben. Die Beschränkung auf die Räte für ärztliche Ethik mit sogenannter „vollständiger Zulassung“ scheint gerechtfertigt, da die Aufgaben, die ihnen im Rahmen dieser Programme anvertraut werden, Erfahrung und raschen Zugang zu medizinischem Wissen erfordern.

Der Rat für ärztliche Ethik muss ja in erster Instanz prüfen, ob das Arzneimittel die Kriterien für die Verwendung in Härtefall- oder medizinischen Notfallprogrammen erfüllt.

Der Rat muss auch die Unterlagen prüfen, die den Patienten oder seinen Vertreter informieren sollen und dazu dienen, seine Zustimmung einzuholen. Seine Rolle ist in dieser Hinsicht besonders wichtig, wenn es um einen minderjährigen oder geschäftsunfähigen Patienten geht.

Nach Auffassung des Beratenden Ausschusses muss sich der Rat für ärztliche Ethik auch zu den wissenschaftlichen Argumenten äußern, die bei der Beantragung eines Programms angeführt werden. Einige Mitglieder des Beratenden Ausschusses fragen sich, ob ein Rat für ärztliche Ethik die erforderlichen umfassenden Kenntnisse besitzen kann, um die Begründetheit der einzelnen Programme bei neuen, oft sehr innovativen Molekülen zu beurteilen. Andere Mitglieder betonen, laut Gesetz vom 7. Mai 2004 über Experimente an der menschlichen Person seien die Beurteilung der Begründetheit und die Erstellung eines Protokolls Teil der Aufgaben des Rates für ärztliche Ethik, der die alleinige Begutachtungskompetenz besitze. Die Beurteilung des Nutzens und des Risiko-Nutzen-Verhältnisses der neuen Moleküle, bei denen es kaum klinische Erfahrung gebe, erfordere allerdings besonderes Wissen, wolle man

die In-vitro-Versuche und die Tierversuche kritisch analysieren. Der Rat für ärztliche Ethik müsse es vermeiden, Ideen zu verwerfen, die a priori als zu originell erscheinen könnten. Man dürfe nicht vergessen, dass zahlreiche therapeutische Neuerungen auf ersten Erfahrungen beruhten, die unter Umständen gesammelt worden seien, welche heute strittig erscheinen könnten – die ersten Transplantationen – und die keine einzige physiopathologische Grundlage besessen hätten – zum Beispiel der Einsatz von Betablockern bei Bluthochdruck.

In den Gesetzestexten ist nicht vorgesehen, dass die Räte für ärztliche Ethik (mit oder ohne „vollständige Zulassung“) bei der Aufnahme eines Patienten in ein bestehendes Programm eingreifen. Die Firma, die das Programm gestartet hat, muss anhand des Berichts des antragstellenden Arztes prüfen, ob der Patient die beim Auflegen des Programms festgelegten Kriterien erfüllt. Der Beratende Ausschuss empfiehlt, dass der Rat für ärztliche Ethik des Krankenhauses, in dem der Patient behandelt wird, den Antrag auf Aufnahme des Patienten in ein bestehendes Programm vorab begutachtet, obschon eine solche Vorgehensweise im K.E. nicht ausdrücklich vorgesehen ist. Dieser Rat hat eher als das Pharmaunternehmen die erforderliche Kompetenz, um die Begründetheit dieses Antrags zu beurteilen, und besitzt gegebenenfalls die Möglichkeit, den Arzt anzuhören und notwendige ergänzende Angaben einzuholen. Es ist auch seine Aufgabe, sich zu vergewissern, dass die Angaben, die weitergegeben werden, die Privatsphäre des Patienten nicht verletzen. Sein Gutachten kann auch für die Deckung des Arztes durch seine Haftpflichtversicherung wichtig sein.

Der Beratende Ausschuss weiß, wie schwer diese Beurteilung ist, besonders bei der Abgabe eines ungünstigen Gutachtens – mit den Folgen, die man sich vorstellen kann für den Patienten, der bereits über die therapeutische Möglichkeit informiert wurde. Es kann zu einem Konflikt kommen, zum Beispiel wenn ein Rat für ärztliche Ethik die Aufnahme eines Patienten in ein Programm befürwortet und das Pharmaunternehmen dann beschließt, den Patienten nicht aufzunehmen, zum Beispiel weil das Programm aus kaufmännischen Gründen abgebrochen wird.

Schließlich betont der Beratende Ausschuss, dass der an die Firma adressierte Bericht selbstverständlich die Vertraulichkeit des Patienten und der vom Arztgeheimnis gedeckten Angaben strikt einzuhalten hat.

#### **4. Die Einschränkungen der jüngsten Gesetzesbestimmungen und die Empfehlungen des Ausschusses**

Im Laufe der zweiten Hälfte des XX. Jahrhunderts wurde das therapeutische Arsenal in der westlichen Welt erheblich aufgestockt. Diese Entwicklung war bei der Menge, aber auch bei der Wirksamkeit und der Qualität der Therapien festzustellen. Daher

schien es notwendig, Regeln für die Bewertung eines Arzneimittels einzuführen, bevor es in den Handel gebracht wurde.

Versuche kosten Zeit; dieses Warten empfinden zum Beispiel Ärzte, die schwere Erkrankungen behandeln wie Krebs, oder Patienten, die an AIDS oder degenerativen Nervenkrankheiten leiden, für unzumutbar. Von den Patienten, die alle möglichen therapeutischen Mittel ausgeschöpft haben, werden einige sterben, ehe die neuen Behandlungen, insofern es sie gibt, für sie zugänglich werden.

Die Programme für Härtefälle (compassionate use) und medizinische Notfälle (medical need) ermöglichen die frühzeitige Bereitstellung von Arzneimitteln zur Behandlung ernsthafter Erkrankungen (siehe Artikel 3 abs. 1 und 2 der EG-Verordnung Nr. 726/2004) für Patienten, die an einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt und die mit einem genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Diese Programme sind allerdings auf Arzneimittel begrenzt, für die ein Antrag auf Erteilung der Erlaubnis zum Inverkehrbringen läuft oder für die klinische Versuche laufen, oder auf Arzneimittel, die für eine andere Indikation zugelassen oder auf dem belgischen Markt nicht erhältlich sind.

Die Bedingungen, die für den Start dieser Programme festgelegt wurden, erscheinen jedoch zu restriktiv. Die Zuflucht zu Molekülen, über die physiopathologische oder sonstige relevante Angaben in der Fachliteratur veröffentlicht wurden – wie im vierten Kriterium in der ursprünglichen Fassung des Gesetzesentwurfs<sup>13</sup> vorgesehen – wird von Ärzten oft geltend gemacht für Patienten, die alle therapeutische Möglichkeiten ausgeschöpft haben. Dies scheint besonders wichtig für Patienten, die an seltenen Krankheiten leiden. In diesem Fall dauern die klinischen Versuche ja besonders lang; auch zögert die Industrie, ein Arzneimittel in den Handel zu bringen, für das der Markt begrenzt scheint. Die Erkenntnisse, die bei Tierversuchen und In-vitro-Gewebeversuchen gewonnen werden, und – in weitaus größerem Maße – die Erkenntnisse, die bei ersten Versuchen an Menschen gesammelt werden, können ein breites Echo in den Medien finden und bei Patienten und Ärzten eine Nachfrage und Erwartungen wecken, die heute schwer zu erfüllen sind. Der Gesetzgeber hat es nicht für sinnvoll gehalten, das vierte Kriterium beizubehalten<sup>14</sup>. Wie bereits erwähnt, hat der Staatsrat dieses Kriterium für zu weitreichend befunden; seines Erachtens könnte es zu ethischen Problemen führen, z.B. zur vorzeitigen Unterbrechung der Bereitstellung, falls das Pharmaunternehmen beschließt, das Arzneimittel nicht in den Handel zu bringen oder falls die Behörden den Antrag auf Erteilung einer Marktzulassung ablehnen. Dieses Kriterium würde jedoch Möglichkeiten zur Behandlung seltener Krankheiten oder zum Umgang mit Ausnahmesituationen, für die kaum Versuche durchgeführt werden können, offen lassen.

---

<sup>13</sup> wenn «die Fachliteratur physiopathologische oder relevante Angaben zur Verwendung des Humanarzneimittels für die Behandlung des besagten Leidens enthält; dieses Kriterium wird in Fußnote Nr. 5 des Gesetzesentwurfs vom 23. Dezember 2005 erwähnt.

<sup>14</sup> Idem.

**Der Beratende Ausschuss ist der Auffassung**, dass überlegt werden muss, wie die Initiativmöglichkeiten des Verschreibers vergrößert werden können, ohne dabei in Willkür zu verfallen.

Gesetzliche Regelungen müssen jedoch die nötigen Abgrenzungen vorsehen, um auf gesetzlicher wie auf ethischer Ebene die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten und darauf zu achten, dass die breite Nutzung dieser Möglichkeiten die Durchführung kontrollierter Versuche nicht torpediert und Verfahren für die Marktzulassung verzögert. **Der Beratende Ausschuss unterstreicht**, dass das größte Anliegen in dieser Sache das Interesse des Patienten bleiben muss. Die Zuflucht zu einer Behandlung, deren Nutzen nicht erwiesen ist oder zumindest als wahrscheinlich angenommen wird, kann dem Patienten mehr Nachteile als Vorteile bringen und zu einer Situation therapeutischer Hartnäckigkeit führen.

**Der Beratende Ausschuss merkt an**, dass außerhalb des gesetzlichen Rahmens für Härtefall- oder medizinische Notfallprogramme sehr oft Arzneimittel außerhalb der in der Marktzulassung festgelegten Kriterien verabreicht werden. Diese Praxis bezieht sich auf nichtanerkannte Indikationen, abweichende Dosierungen oder, was noch häufiger vorkommt, auf Patientengruppen, für die die Indikation nicht geprüft wurde. Diese Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen (off label) oder ohne Zulassung (unlicensed use) kommt besonders häufig in der Pädiatrie und noch öfter in der Neonatologie vor. Natürlich geht es bei dieser „Off Label“-Anwendung in dieser Patientengruppe meistens um zugelassene Arzneimittel für dieselben Indikationen wie bei Erwachsenen, für die aber für diese spezifische Gruppe noch keine kontrollierten Versuche durchgeführt wurden. Manchmal geht es um spezielle Indikationen oder Dosierungen für diese Patientengruppe. Physiologische Argumente für die Anwendung in dieser Altersgruppe können vorliegen. Auch für diese Population müssen kontrollierte Versuche selbstverständlich so viel wie möglich vorangetrieben werden. Weil das Arsenal der Arzneimittel, die in dieser Altersgruppe schon länger außerhalb der zugelassenen Indikation verabreicht werden, groß ist und weil die Arzneimittel dringend verabreicht werden müssen, ist realistisch nicht zu erwarten, dass dies schnell passieren wird. Eine vorübergehende Alternative – in Erwartung kontrollierter Versuche – kann darin bestehen, die Verschreibungspraxis zu formalisieren, d.h. dass Experten in diesem Bereich Vorschläge ausarbeiten, die (inter)national angewandt werden könnten.

**Der Ausschuss fordert die Behörden auf**, die Arzneimittelforschung in diesen Bereichen zu fördern, damit diese Praxis der Verabreichung ohne Zulassung, die erhebliche Nebenwirkungen verursachen und ausgesprochen wirkungslos sein kann, einzuschränken. Folglich muss der Patient objektiv informiert werden, nicht nur über die Gründe, die den Arzt veranlassen, die Anwendung des neuen Arzneimittels vorzuschlagen, sondern auch über die Nebenwirkungen und Grenzen der medizinischen Notfallprogramme (CU, MNP). Nach gebührender Information muss der Patient oder sein Vertreter seine Zustimmung schriftlich geben. Ein belgischer Rat für

ärztliche Ethik mit sogenannter „vollständiger Zulassung“ muss die dem Patienten vorgelegten Unterlagen begutachten. Es ist auch Aufgabe des Rates zu prüfen, ob das Arzneimittel die Kriterien erfüllt, die die EG-Verordnung und die belgische Gesetzgebung für dessen Einsatz in Härtefall- und medizinischen Notfallprogrammen für die entsprechende Indikation festlegen. **Nach Auffassung des Beratenden Ausschusses** muss der Rat für ärztliche Ethik beurteilen, ob das Arzneimittel im Rahmen der verfügbaren Angaben so interessant und sein Risiko-Nutzen-Verhältnis so günstig ist, dass es sich lohnt, ein Programm zu starten. Bei der Ausübung dieser Verantwortung muss der Rat das nötige Fachwissen besitzen und oft auf Experten auf diesem Gebiet zurückgreifen. Er muss auch den Missbrauch der Verfahren verhindern, die ein Hindernis bei der Durchführung kontrollierter Versuche darstellen und somit die Markteinführung verzögern könnten.

Zusätzlich zu dem, was die Gesetzestexte vorsehen, **empfiehlt der Beratende Ausschuss**, dass der Rat für ärztliche Ethik (mit oder ohne sogenannte „vollständige Zulassung“) des Krankenhauses, in dem der Patient behandelt wird, ein Gutachten über die Aufnahme des Patienten in ein Programm abgibt. Dieser Rat muss prüfen, ob der Patient die Merkmale aufweist, die beim Start des Programms beschrieben wurden. So gesehen ist seine Kompetenz größer als die der Firma, die der K.E. mit dieser Aufgabe betraut. Außerdem ist der Rat näher an dem Ort, an dem der Patient behandelt wird, sodass er die Möglichkeit hat, zusätzliche Informationen einzuholen, ohne das Verfahren zu verlängern.

**Der Beratende Ausschuss erwartet** von den Räten für ärztliche Ethik, dass sie sorgfältig prüfen, ob die Verabreichung neuer Arzneimittel dieses Typs im Interesse des Patienten liegt. Der erwartete Vorteil von Arzneimitteln, die als innovativ vorgestellt werden, bewahrheitet sich nicht immer. Der Rat für ärztliche Ethik spielt also eine Rolle, wenn es darum geht zu verhindern, dass diese Behandlung „der letzten Hoffnung“ in therapeutische Hartnäckigkeit ausartet.

-----

**Das Gutachten wurde im verkleinerten Ausschuss 2005-3 vorbereitet, der wie folgt zusammengesetzt war:**

Vorsitzende	Berichterstatter	Mitglieder	Vorstandsmitglied
G. Rorive	G. Rorive	M. Bogaert	P. Schotsmans
		P. Cosyns	
		M.-L. Delfosse	
		F. De Smet	
		Y. Engler	
		L. Leunens	
		G. Rorive	
		R. Rubens	
		S. Sterckx	
		J.-A. Stiennon	
		G. Verdonk	

**Mitglied des Sekretariats**

V. Weltens

**Die Arbeitsunterlagen des verkleinerten Ausschusses 2005-3** – Anträge auf Gutachten, persönliche Eingaben der Fachleute und Experten, Sitzungsprotokolle, eingesehene Dokumente werden als „Annexes n° 2005-3“ im Dokumentationszentrum des Ausschusses aufbewahrt, wo sie eingesehen und kopiert werden können.

-----