

Introduction

The S3 guideline 001/012: Analgesia, sedation and Delir management in intensive care medicine (as of 08/2015) describes the inhalative sedation of patients who are ventilated via tracheal tube or tracheostoma, as an alternative to the intravenous sedation. According to this guideline, inhalative sedation is carried out by inhalation anesthetics, as they are used as hypnotics in the course of an operation, but at a lower dose. The safety of inhaled sedatives, in particular isoflurane, is rated as positive. Inhaled sedation has the advantage of better controllability compared to intravenous sedation regimens. In addition, there are shorter and more predictable wake-up times.

Off-label use

However, the guideline mentioned above also indicates that the use of volatile anesthetics for sedation represents an Off-label use because it is another indication. In view of this, it is recommended that hemodynamics, respiratory parameters, liver and kidney values should be closely monitored.

Therefore, we assume that the assessment of inhalative sedation in intensive care medicine is an Off-label use is basically correct. In the following, we examine the legal consequences of such an Off-label use for the responsible physician, the manufacturer of medical devices such as those of the MIRUS controller, the distributor of medical devices such as those of the MIRUS controller and pharmaceutical companies that sell volatile anesthetics.

The term Off-label use refers to the medical approval of the medicinal product used in the case of authorized medicinal products. Sometimes the term Off-label use refers to the use of a drug outside of an indication mentioned in the product information. It is correct that this is certainly the typical example of an Off-label use. However, an Off-label use is not only the application in a different way than the approved indication, but any deviation from the specifications given in the product information for the medicinal product concerned; for example, with regard to the patient group for which the drug is approved, the dosage or the duration of use. In the present case, however, it is only an Off-label use with regard to the indication.

For medical devices there is no regulatory approval that would correspond to the type and scope of the drug approval. However, as medical devices are certified for a specific purpose, it is appropriate to use Off-label use in this product category to mean the use of a medical device outside of this specific, certified purpose.

Use of the MIRUS controller in inhalative sedation in intensive care

Regarding to this definition it is clear that the use of certain medical devices such as the MIRUS controller is not an Off-label use.

Because these products are certified for the following purpose: "Application, dosing and control of gaseous volatile anesthetic agents to patients." In contrast to the currently available drug approvals, there is thus no definition of a specific clinical application area. If such medical devices are used for inhalative sedation, it is therefore an In-label use and thus an application within the certified purpose within the meaning of § 4 Abs. 1 MPBetrV. The use of such a medical device such as the MIRUS controller in the intensive care unit is therefore just as little problematic from a legal point of view than the use in the OR.

This is also the case if medicinal products should be used off-label with the medical device in question. Because the manufacturer of a medical device that is intended for the use of drugs, is liable in principle only for the performance and safety of the product within the scope of the certified purpose. The MIRUS controller must therefore be suitable for the application, dosage and control of volatile anesthetics. In which concrete indication the MIRUS controller is used does not matter, as long as it is basically suitable for this application.

Off-label use and responsibility of the pharmaceutical entrepreneur

From the perspective of the pharmaceutical entrepreneur, who brings the Off-label used drugs into the market, the main legal question is whether there is evidence that the use of the drug outside the license leads to risks that force him out of product liability considerations to take risk minimization measures. These include, for example, the inclusion of warnings in the subject information; The inclusion of contraindications may also be a suitable risk minimization measure. If, as here, there is no such evidence (see the S3 guideline), the pharmaceutical entrepreneur is not forced to act against Off-label use; he may tolerate it. However, any advertising in favor of the Off-label uses is prohibited to the pharmaceutical entrepreneur, see § 3a HWG.

Off-label use and medical responsibility

From a medical perspective and with regard to the doctor-patient relationship, the situation can be summarized in one sentence as follows: "Within the scope of his therapeutic freedom, the doctor may use medicines regardless of their authorization status, if in his view this is medically appropriate." (Ulsenheimer, Handbuch des Arzt-rechts, § 148 Klinische Arzneimittelprüfung Rn. 39, beck-online).

It should be added that in the case of an Off-label use, which has already established itself as a specialist medical treatment standard, the patient may even be entitled to treatment outside of a drug approval. Failure to do so off-label treatment may then be a (gross) treatment error. If the Off-label use has not yet established itself in this sense, the doctor is in any case entitled to use the drug in question off-label.

The use of a drug outside of the authorization is usually accompanied by increased requirements for the patient's education, which must be documented as always. Depending on the risk profile of the drug, additional treatment-related controls may be required, as indeed required in the S3 guideline for the Off-label use of volatile anesthetics in the intensive care unit.

From a civil, especially liability law perspective of the doctor Off-label use is therefore unproblematic.

Summary

The use of volatile anesthetics in the intensive care unit is rated positively by the S3 guideline, but classified as Off-label use. From the perspective of the medical device manufacturer and distributor and the pharmaceutical entrepreneur, such an Off-label use of volatile anesthetics is unproblematic given the known risk profile of these drugs. This also applies to the Off-label use of these drugs by the treating physicians in the intensive care unit.

Appendix (original document in the German language)

<p>Sträter Rechtsanwälte · Kronprinzenstraße 20 · D-53173 Bonn</p>	<p>STRÄTER ●●● RECHTSANWÄLTE</p>	
<p>Per E-Mail</p>	<p>PROF. BURKHARD STRÄTER¹ CLAUS BURGARDT^{1,2} MARKUS AMBROSIUS¹ BIBIANE SCHULTE-BOSSE² DR. ANDREAS POLLANDT² DR. ISABELLE KOTZENBERG² DAN IVANESCU² MICHAELA BAUMGARTEN, LL.M. DR. CHRISTIAN MOERS ANNA JACOBS, MHMM MARIE-ISABEL HEINZ, LL.M.</p>	
<p>Technologie Institut Medizin (TIM) GmbH Herrn Prof. Thomas P. Kriesmer Erfurter Str. 9 56626 Andernach</p>	<p>Kronprinzenstraße 20 D-53173 Bonn Fon +49 (0) 228 934 54-0 Fax +49 (0) 228 934 54-54 mail@straeterlawyers.de www.straeterlawyers.de</p>	
<p>Inhalative Sedierung und Off-label use</p>	<p>¹ Partner ² Fachanwältin/Fachanwalt für Medizinrecht</p>	
<p>Sehr geehrter Herr Professor Kriesmer,</p>	<p>30. Oktober 2019 MA-ST</p>	
<p>auf Ihre Anfrage vom 25.07.2018 teile ich Ihnen folgendes mit:</p>		
<p>Inhalative Sedierung in der Intensivmedizin</p>		
<p>Die S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (Stand 08/2015) bezeichnet die inhalative Sedierung von Patienten, die über Trachealtubus oder Tracheostoma beatmet werden, als Alternative zur intravenösen Sedierung. Die inhalative Sedierung erfolgt dabei laut dieser Leitlinie durch Inhalationsanästhetika, wie sie als Hypnotikum im Rahmen einer Operation eingesetzt werden, allerdings in niedrigerer Dosierung. Die Sicherheit von inhalativen Sedativa, insbesondere von Isofluran, wird positiv bewertet. Die inhalative Sedierung habe gegenüber</p>		
<p>Sträter Rechtsanwälte PartmbB Registergericht AG Essen, Register-Nr. PR 2432 USt.-IdNr. DE 121722319</p>	<p>Sparkasse KölnBonn IBAN DE 13 3705 0198 0026 0001 58 BIC COLSDE33XXX</p>	<p>Commerzbank IBAN DE 05 3708 0040 0211 3065 00 BIC DRESDEFF370</p>

intravenöse Sedierungsregimes den Vorteil der besseren Steuerbarkeit. Zudem bestünden kürzere und vorhersagbare Aufwachzeiten. Nach meinem Verständnis zeigt sich darin, dass die inhalative Sedierung bei Patienten, die über Trachealtubus oder Tracheostoma beatmet werden, zu präferieren ist.

Off-label use

Allerdings wird in der oben genannten Leitlinie auch darauf hingewiesen, dass der Einsatz volatiler Anästhetika zur Sedierung einen Off-label use darstelle, da es sich um eine andere Indikation handelt. Angesichts dessen wird empfohlen, dass Hämodynamik, Beatmungsparmeter, sowie Leber- und Nierenwerte engmaschig überwacht werden sollten.

Wir unterstellen also, dass die Einschätzung, dass es sich bei der inhalativen Sedierung in der Intensivmedizin um einen Off-label use handelt, grundsätzlich zutrifft. Im Folgenden untersuchen wir daher die rechtlichen Konsequenzen eines solchen Off-label uses für den verantwortlichen Arzt, den Hersteller von Medizinprodukten wie den des MIRUS Controllers, den Vertreiber von Medizinprodukten wie den des MIRUS Controllers und pharmazeutische Unternehmen, die volatile Anästhetika vertreiben.

Der Begriff des Off-label use bezieht sich bei zugelassenen Arzneimitteln auf die arzneimittelrechtliche Zulassung des eingesetzten Arzneimittels. Manchmal wird der Begriff des Off-label uses auf den Einsatz eines Arzneimittels außerhalb einer in der Fachinformation genannten Indikation bezogen. Richtig ist daran, dass es sich insoweit sicherlich um das typische Beispiel eines Off-label uses handelt. Allerdings ist unter einem Off-label use nicht nur die Anwendung in einer anderen als der zugelassenen Indikation zu verstehen, sondern jedwede noch so geringe Abweichung von den in der Fachinformation des betreffenden Arzneimittels gemachten Vorgaben, etwa im Hinblick auf die Patientengruppe, für die das Präparat zugelassen ist, die Dosierung oder die Dauer der Anwendung. Vorliegend geht es jedoch nur um einen Off-label use im Hinblick auf die Indikation.

Bei Medizinprodukten existiert keine behördliche Zulassung, die nach Art und Umfang der arzneimittelrechtlichen Zulassung entsprechen würde. Da Medizinprodukte jedoch für eine spezifische Zweckbestimmung zertifiziert werden, bietet es sich an, unter Off-label use bei

dieser Produktkategorie die Anwendung eines Medizinprodukts außerhalb dieser spezifischen, zertifizierten Zweckbestimmung zu verstehen.

Einsatz des MIRUS Controllers bei der inhalativen Sedierung in der Intensivmedizin

Angesichts dieser Definition zeigt sich, dass es sich beim Einsatz bestimmter Medizinprodukte wie etwa des MIRUS Controllers gar nicht um einen Off-label use handelt. Denn diese Produkte sind für folgende Zweckbestimmung zertifiziert: "Application, dosing and control of gaseous volatile anesthetic agents to patients." Im Gegensatz zu den derzeit vorliegenden Arzneimittelzulassungen findet hier also keine Festlegung auf ein bestimmtes klinisches Anwendungsgebiet statt. Wenn solche Medizinprodukte für die inhalative Sedierung eingesetzt werden, handelt es sich daher um einen In-label use und damit um eine Anwendung innerhalb der zertifizierten Zweckbestimmung im Sinne des § 4 Abs. 1 MPBetrV. Der Einsatz eines solchen Medizinproduktes wie dem MIRUS Controller auf der Intensivstation ist daher aus rechtlicher Sicht ebenso wenig problematisch wie der Einsatz im OP.

Das ist auch dann der Fall, wenn mit dem betreffenden Medizinprodukt Arzneimittel Off-label eingesetzt werden sollten. Denn der Hersteller eines Medizinprodukts, das zur Anwendung von Arzneimitteln bestimmt ist, haftet grundsätzlich nur für die Leistungsfähigkeit und Sicherheit des Produkts im Rahmen der zertifizierten Zweckbestimmung. Der MIRUS Controller muss daher zur Anwendung, Dosierung und Kontrolle von volatilen Anästhetika geeignet sein. In welcher konkreten Indikation der MIRUS Controller eingesetzt wird, spielt dabei keine Rolle, solange er für diesen Anwendungszweck grundsätzlich geeignet ist.

Off-label use und Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers

Pharmazeutische Unternehmen sind häufig mit dem Umstand konfrontiert, dass ihre Arzneimittel off-label eingesetzt werden. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Sie bestehen teils darin, dass die zugelassene Indikation nicht selten ausschließlich die Ergebnisse der im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegten klinischen Studien widerspiegelt, was regelmäßig eine enge Indikationsformulierung zur Folge hat. Darüber hinaus setzt eine Änderung der Zulassung zur Anpassung an den sich stetig fortentwickelnden Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse voraus, dass der pharmazeutische Unternehmer in der Lage

ist, die Ergebnisse entsprechender klinischer Studien vorzulegen, deren Durchführung in jeder Hinsicht aufwändig ist. Gerade bei Arzneimitteln, die wie die volatilen Anästhetika vor längerer Zeit entwickelt worden sind, ist die Durchführung solcher Studien wegen der bereits eingetretenen generischen Wettbewerbs häufig unwirtschaftlich.

Aus der Perspektive des pharmazeutischen Unternehmers, der das off-label eingesetzte Arzneimittel in den Verkehr bringt, stellt sich juristisch vor allem die Frage, ob Erkenntnisse dazu vorliegen, dass der Einsatz des Arzneimittels außerhalb der Zulassung zu Risiken führt, die ihn aus produkthaftungsrechtlichen Überlegungen zwingen, Risikominimierungsmaßnahmen zu ergreifen. Hierzu zählt etwa die Aufnahme von Warnhinweisen in die Fachinformation; auch die Aufnahme von Kontraindikationen ist ggf. eine geeignete Risikominimierungsmaßnahme. Wenn wie hier keine derartigen Erkenntnisse vorliegen (vgl. die S3 Leitlinie), ist der pharmazeutische Unternehmer nicht gezwungen, gegen den Off-label use vorzugehen; er darf ihn dulden. Jedwede Werbemaßnahme zugunsten des Off-label uses ist dem pharmazeutischen Unternehmer jedoch untersagt, vgl. § 3a HWG.

Off-label use und ärztliche Verantwortung

Aus ärztlicher Perspektive und mit Blick auf das Arzt-Patienten-Verhältnis kann man die Sachlage in einem Satz wie folgt zusammenfassen: "Im Rahmen seiner therapeutischen Freiheit darf der Arzt Arzneimittel unabhängig von deren Zulassungsstatus einsetzen, wenn dies aus seiner Sicht medizinisch geboten erscheint." (Ulsenheimer, Handbuch des Arztrechts, § 148 Klinische Arzneimittelprüfung Rn. 39, beck-online).

Zu ergänzen ist, dass der Patient bei einem Off-label use, der sich bereits als fachärztlicher Behandlungsstandard etabliert hat, sogar einen Anspruch auf eine Behandlung außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung haben kann. Das Unterlassen einer solchen Off-label Behandlung kann dann einen (groben) Behandlungsfehler darstellen. Hat sich der Off-label use noch nicht in diesem Sinne etabliert, ist der Arzt jedenfalls berechtigt, das betreffende Arzneimittel off-label einzusetzen.

Mit dem Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung gehen regelmäßig erhöhte Anforderungen an die Aufklärung des Patienten einher, die wie immer zu dokumentieren

STRÄTER
●●● RECHTSANWÄLTE

ist. Je nach Risikoprofil des Arzneimittels können auch zusätzliche behandlungsbegleitende Kontrollen erforderlich sein, wie sie in der S3 Leitlinie für den Off-label use von volatilen Anästhetika auf der Intensivstation auch tatsächlich gefordert werden.

Aus zivilrechtlicher, insbesondere haftungsrechtlicher Perspektive des Arztes ist der Off-label use daher unproblematisch. Sozialrechtlich sieht das anders aus, aber das steht auf einem anderen Blatt.

Zusammenfassung

Der Einsatz von volatilen Anästhetika auf der Intensivstation wird von der S3 Leitlinie positiv bewertet, aber als Off-label use eingestuft. Aus der Perspektive des Medizinprodukteherstellers und –Vertreibers und des pharmazeutischen Unternehmers ist ein solcher Off-label Einsatz von volatilen Anästhetika angesichts des bekannten Risikoprofils dieser Arzneimittel unproblematisch. Das gilt auch für den Off-label Einsatz dieser Arzneimittel durch die behandelnden Ärzte auf der Intensivstation.

Mit freundlichen Grüßen



(Markus Ambrosius)
Rechtsanwalt