

# Off-Label Use – mehr als ein Alltagsproblem

## Definition

Off-Label Use (OLU): Nutzung von zugelassenen Arzneimitteln außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden geprüften und genehmigten Gebrauchs, das heißt außerhalb des Anwendungsgebietes oder nicht bestimmungsgemäße Anwendungen, zum Beispiel Dosierungen, Applikationsformen, Behandlungsdauer. Abzugrenzen ist vom Off-Label Use der Unlicensed Use und der Compassionate Use, auf die hier nicht eingegangen werden soll (Einzelheiten siehe Janzen und Ludwig 2012).

## Problemlage

In der Regel wird beim OLU das zugelassene Anwendungsgebiet verlassen, z.B. weil eine Zulassungserweiterung nicht betrieben wurde. Die ärztliche Indikation für den OLU kann sich z.B. aus dem medizinischen Standard ergeben, der einen OLU in bestimmten Konstellationen empfiehlt. Ein weiterer Grund ergibt sich daraus, dass der Bestandsmarkt oder auch „Altsubstanzen“ keiner kontinuierlichen Anpassung unterliegen. Diese wurden früher durch die Aufbereitungskommissionen angeregt und/oder wurden im Rahmen von Nachzulassungen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bearbeitet. Die Zulassungen neuerer Wirkstoffe / Arzneimittel werden in der Regel über die European Medicine Agency (EMA) abgewickelt und durchlaufen in Deutschland zusätzlich das Arzneimittelneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren. Dabei wird frühzeitig der Zusatznutzen im Vergleich mit einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (besser: „optimierte Standard-Therapie“) bewertet. Die Zulassungsschritte beim BfArM und der EMA sowie die Dossiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind öffentlich zugänglich. Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind bei den Neuzulassungen an die Studienendpunkte angepasst. So wurde z.B. Natalizumab 2006 für

die Anwendungsgebiete „hoch aktive, schubförmig verlaufende Multiple Sklerose als Monotherapie“ bzw. „Eskalationstherapie bei Multipler Sklerose“ (1) zugelassen, die Altsubstanz Azathioprin für die „schubförmige Multiple Sklerose“ (2). Darüber hinaus können bei seltenen Erkrankungen (SE; rare diseases: < 2–5 /100.000) auch durch einen designierten orphan drug status für spezifische Behandlungsziele innerhalb einer SE zugelassen werden (z.B. Zulassung nur für therapierefraktäre Fälle). Aus diesen Darlegungen folgt, dass der OLU eine oft unvermeidliche Alltagserscheinung geworden ist.

Die Häufigkeit des „zulassungsüberschreitenden Gebrauchs“ ist nicht bekannt, obwohl die Möglichkeit einer systematischen Erfassung nach §§ 303a ff SGB V besteht. Leider liegen auch keine öffentlich zugänglichen Daten zu den vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) antragsgemäß zu beurteilten Wirkstoffen zur Anwendung im OLU vor.

Im Ergebnis muss von einem großen Anteil eines „tolerierten OLU“ im Behandlungsalltag ausgegangen werden, nicht zuletzt deswegen, weil viele Patienten individuelle Konstellationen aufweisen, die weder durch die Zulassungsstudien, Zulassungserweiterungen oder Versorgungsstudien abgesichert sind oder abgesichert werden können, so dass sie „singulären Fällen“ gleichzustellen wären (Janzen und Ludwig 2012). Die so zustande gekommenen Anwendungen von Wirkstoffen im OLU sind als individuelle Heilversuche einzustufen und unterliegen besonderen Anforderungen (keine Therapiealternativen, umfassende Aufklärung, Sicherungsaufklärung, Selbstbestimmungsaufklärung, schriftliches Einverständnis, umfassende Dokumentation (engmaschig, persönlich)). In der Regel allerdings sollten die Basisvoraussetzungen, d.h. schwerwiegende Erkrankung, keine für das Behandlungsziel zugelassene Therapie und positive Nutzen-Risiko-Abwägung, eingehalten werden. In Sonderfällen wie unerforschten Krankheiten, singulären Fällen oder auch unmittelbar lebensbedrohlichen Erkrankungen sind andere Anforderungen an das Evidenzniveau zu stellen (Clemens 2011, Francke et al. 2011).

Das ideale Instrument nach der Zulassung eines Medikaments für die Anpassung der Anwendungsgebiete an die klinische Expertise ist die Zulassungserweiterung, die jedoch nur von den Herstellern betrieben werden kann. Diese sollte zeitnah erfolgen, wenn der Hersteller in Kenntnis eines erheblichen OLU ist, auch wenn durch § 84 Arzneimittelgesetz (AMG) die Haftung geregelt ist. Es ist problematisch, wenn sich der Umsatz im OLU erheblich stärker entwickelt als im zugelassenen Anwendungsgebiet (historisches Beispiel: Gabapentin: ursprünglich als add-on-Therapie bei Epilepsie zugelassen später Hauptumsatz mit der Anwendung bei „neuropathischem Schmerz“ im OLU (Steinman et al., 2006)).

## Bewertungsverfahren für den Off-Label-Use

Um den Einsatz von Wirkstoffen, die im OLU angewandt werden, rechtlich zu gestalten, wurde gemäß § 35c Abs.1 SGB V ein geordnetes Verfahren zur Bewertung eines OLU bei bestimmten Konstellationen eingeführt. Seit 2002 bestehen am BfArM unabhängige Expertengruppen (derzeit: Onkologie / Innere Medizin / Neurologie-Psychiatrie), die durch Aufträge vom G-BA oder Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zu solchen Bewertungen aufgefordert werden. Vorschläge zur Beauftragung der Expertengruppen mit der Bewertung eines zugelassenen Arzneimittels in einer Off-Label-Indikation sind grundsätzlich über die Kassenärztliche Bundesvereinigung, den Spitzenverband der Krankenkassen, die Deutsche Krankenhausgesellschaft oder die nach der Patientenbeteiligungsverordnung anerkannten Organisationen (z.B. Selbsthilfegruppen) bei der Geschäftsstelle des G-BA einzureichen. Das BMG kann Aufträge direkt einbringen. Durch die Geschäftsstelle Kommissionen (GSK) am BfArM werden die erforderlichen Voraussetzungen und Unterstützungen gesichert, Werkverträge mit den von den Expertengruppen bestellten externen Experten abgeschlossen und die Organisation des Verfahrens garantiert. Die Prozeduren folgen einem Methodenpapier, das

mit dem BMG und dem G-BA abgestimmt ist. Die von den Expertengruppen abgegebenen Bewertungen sind als Gutachten zu verstehen und geben in der Regel eine positive oder negative Empfehlung an den G-BA ab. Dieser beschließt nach Prüfung die Aufnahme in die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)/ Anlage V „Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten“. Bei einem positiven Beschluss wird der Wirkstoff in Teil A der Anlage V aufgenommen und kann zu Lasten der GKV und ohne vorherige Beantragung entsprechend der beschlossenen Anwendungsvorgaben verordnet werden. Als solche ist sie kein Auslöser einer Regressprüfung (Clemens 2011). Die jeweiligen Hersteller werden in einem Stellungnahme-Verfahren vom G-BA aufgefordert, diesem OLU-Einsatz zuzustimmen oder abzulehnen, so dass unter Umständen nicht alle Hersteller einen solchen OLU mittragen. Die Formulierungen im Beschluss des G-BA, insbesondere die Kriterien für die auszuwählenden Patientengruppe und des Behandlungszieles gehen über die Fachinformation hinaus und sind maßgeblich für die Aufklärung des Patienten. Leider gibt es keine schnell verfügbare Liste aller G-BA Beschlüsse zum OLU, jedoch sind sie, ebenso wie die vorlaufenden, umfassenden Bewertungen der Expertengruppen über die Homepage des BfArM unter dem Punkt Arzneimittel / Zugelassene Arzneimittel / Expertengruppen Off-Label zu finden.

Aktuelles Beispiel: In der Langzeittherapie einer generalisierten Myasthenia gravis ist

die Immunsuppression durch Azathioprin eine der tragenden Säulen der Standard-Therapie. Besteht eine primäre Unverträglichkeit (Idiosynkrasie) von Azathioprin oder schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung (UAW) (zum Beispiel wesentliche Lymphopenie, cutane Malignome) oder kann trotz adäquater Dosierung die begleitende Steroiddosis nicht unter die Cushingschwelle gesenkt werden ohne Progressionssymptome (Therapieresistenz), kann eine Umstellung auf Mycophenolat Mofetil eingeleitet werden ohne vorherige Zustimmung der GKV.

## Ausblick

Die ärztliche Behandlung kann derzeit ohne einen OLU nicht auskommen und wird durch die beschriebenen Verfahren besser abgesichert, die Therapieentscheidungen so beschleunigt. Allerdings gilt auch für diesen „AM-RL-zugestimmten OLU“, dass die ausführliche Patienteninformation und persönliche Dokumentation vorausgesetzt werden müssen. Patient und Arzt werden so enger miteinander „verbunden“ und sollten kooperativ darauf hinwirken, dass die Nutzung der Antragsverfahren nicht im Alltag „versandet“. Das Verfahren ist allerdings auch keine „weiche“ Zulassungserweiterung, da sie bei neuen Erkenntnissen revidiert oder modifiziert werden muss – auch das ist im Verfahren verankert. Im Behandlungsalltag scheinen die Beschlüsse des G-BA zu wenig wahrgenommen zu werden, und es wäre zu wünschen, dass alle „Player“ zu einer ge-

meinsamen Blickrichtung in diesem Problemfeld kommen würden und nach besseren Lösungen strebten.



**Prof. Dr. med. Rudolf Wilhelm Christian Janzen**  
Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission  
E-Mail: info@rwcjanzen.de

## Zum Autor:

Prof. Dr. med. Rudolf Wilhelm Christian Janzen ist Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin, Mitglied des Ärztlichen Beirats der Deutschen Myasthenie Gesellschaft sowie Vorsitzender der Expertengruppe Off-Label (Neurologie/Psychiatrie) des BfArM. Er ist Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, stellvertretendes Mitglied im Lenkungsausschuss der Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen (GQH) und Gutachter für den Fachbereich Neurologie der Landesärztekammer Hessen (Quelle: AkdÄ 2014).

Die Literaturhinweise sowie eine Arzneimittelliste der Off-Label Expertengruppe Neurologie/Psychiatrie des BfArM finden Sie auf unserer Website [www.laekh.de](http://www.laekh.de) unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AMNOG</b>	Arzneimittelneuordnungsgesetz von 2011
<b>AM-RL</b>	Arzneimittel-Richtlinie
<b>AkdÄ</b>	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>BMG</b>	Bundesministerium für Gesundheit
<b>Col</b>	Conflict of Interest
<b>EMA</b>	European Medicine Agency

<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IVIG</b>	intravenöse Immunglobuline
<b>MDK</b>	medizinischer Dienst der Krankenkassen
<b>OLU</b>	Off-Label-Use
<b>SE</b>	seltene Erkrankungen
<b>SGB</b>	Sozialgesetzbuch

### Literatur zum Artikel:

# Off-Label Use – mehr als ein Alltagsproblem

von Prof. Dr. med. Rudolf Wilhelm Christian Janzen

Janzen RWC, Ludwig WD: Off-Label-Therapie: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Z Rheumatol* 2012,71:108–118

Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS: Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006, 145:284–293

Clemens T: Zulässigkeit von Arzneiverordnungen und Kostenregresse gegen Ärzte – Off-Label-Use und Unlicensed Use. *GesR* 2011, 397–409

Francke R, Hart D: Off label use. Arzneimittelrechtliche, haftungsrechtliche, berufsrechtliche und sozialrechtliche Fragen. *SGb* 2003, 50:653–664

(1) Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:

- Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Glatirameracetat, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon beta- oder Glatirameracetat -Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindes-

Arzneimittelliste mit abgegebenen Bewertungen der Off-Label Expertengruppe Neurologie/Psychiatrie des BfArM Stand 2015	
Valproinsäure	Migräneprophylaxe
Amantadin	Fatigue bei Multiple Sklerose (MS)
Gabapentin	Spastik bei MS
Intravenöse Immunglobuline (IVIg)	MS
IVIg	multifokale motorische Neuropathie
IVIg	Myasthenia gravis
IVIg	Polymyositis
IVIg	Dermatomyositis
Verapamil	Prophylaxe bei Cluster-Kopfschmerz
Mycophenotal Mofetil	Myasthenia gravis
ClostridiumbotulinumToxin A	spasmodische Dysphonie
Lamotrigin	bei neuropathischem Schmerz
Venlafaxin	bei neuropathischem Schmerz

tens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) oder mindestens 1 Gadolinium-anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben.

- oder
- Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schü-

be mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

(2) Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.