

# Off-Label-Use im Behandlungsalltag

## Zusammenfassung

Der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung, d. h. im Off-Label-Use, ist ein ubiquitäres Phänomen, dessen aktuelle Regelungen und ungelösten Probleme beispielhaft erläutert werden. Die Anforderungen für den individuellen Heilversuch und die Vorgaben für die Abschätzung der Nutzen-Risiko-Bewertung werden aufgezeigt. Die Arbeitsweise der Expertengruppen Off-Label am BfArM wird beschrieben. Lösungsansätze sind angedeutet.

Janzen, R. W. C.

## Abstract

Off-label use is a wide spread and integrated part of the treatment. The regulations in Germany and the unsolved problems are addressed. The proposals for the use in an individual patient are discussed, especially the estimation of the benefit-risk-ratio. The employment of the „Expertengruppen Off-Label“ at the Federal Institute for Drugs and Medical Devices is explained. Problems to be solved will be addressed.

## Hintergrund

Als Bestandteil eines Behandlungsplans, der nach den Vorgaben einer Evidence Based Medicine (EbM) entwickelt wurde, ist eine rationale Pharmakotherapie kaum weg zu denken. Sie ist in den Leitlinien der AWMF integraler Bestandteil und wird auch bei Festsetzungen einer Vergleichstherapie im AMNOG-Verfahren nicht verzichtbar; dies gilt insbesondere für Seltene Erkrankungen (SE).

Im Behandlungsalltag wird nach angemessener Diagnostik das entwickelte Behandlungskonzept mit dem Patienten besprochen (informed shared decision making) und festgelegt. Das setzt auf Seiten des Arztes entsprechend einer EbM u. a. die Auseinandersetzung mit existierenden qualifizierten Leitlinien (LL) voraus, die Berücksichtigung einer abschätzbaren Prognose, Bewertung nichtpharmakologischer Interventionen und auf Seiten des Patienten u. a. eine Auseinandersetzung mit der Sicherungsaufklärung und Selbstbestimmungsaufklärung.

Bei diesen Entscheidungen gilt als Grundlage oder Standard, was „nach medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis und/oder praktisch ärztlicher Erfahrung innerhalb der Profession akzeptiert ist“ (1). Auch eine qualifizierte LL, wenn sie z. B. nach dem Standard der AWMF als S3-LL erstellt wurde, bedarf der fallindividuellen Umsetzung. Die Bedeutung der EbM in diesem Kontext wurde aktuell von Mühlhauser und Meyer (2) kritisch im Hinblick auf Defizite bei der praktischen Anwendung beleuchtet. Der OFF-LU kann in diesem Umfeld zu einem weiteren, nicht immer ausreichend verstandenen Problemfeld werden.

Einerseits deckt das Berufsrecht den Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels jenseits

## Definitionen

**On-Label-Use (ON-LU)** bedeutet die Nutzung eines Arzneimittels im bestimmungsgemäßen Gebrauch (Dosis, Dosisintervall, Darreichungsform, Behandlungsdauer) im zugelassenen Anwendungsgebiet und der zugelassenen Altersgruppe unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Begleiterkrankungen.

**Off-Label-Use (OFF-LU)** liegt vor, wenn ein Arzneimittel außerhalb des von der nationalen (BfArM oder PEI) oder europäischen (EMA) Behörde zugelassenen Anwendungsgebietes eingesetzt wird, d. h. zulassungsüberschreitend.

**Unlicensed Use** bedeutet die Anwendung eines (noch) nicht zugelassenen Arzneimittels, dazu zählt auch eine Anwendung nach Einzelimport gemäß § 73 Abs. 3 AMG oder die Verordnung eines Arzneimittels bei schwerwiegenden oder bedrohlichen Erkrankungen ohne therapeutische Alternative (Expanded Access Program (EAP)), allerdings nur als Sonderfall einer klinischen Prüfung zwischen Einreichen eines Zulassungsantrags und der Zulassung selbst.

**Compassionate Use** bedeutet den Einsatz eines nicht zugelassenen Arzneimittels, das in einer noch nicht abgeschlossenen Studie ist oder Gegenstand eines Antrags für das In-den-Verkehr-Bringen ist (b).

**Orphan Drug** ist ein Terminus, der mit der EU-Richtlinie 141/2000 eingeführt wurde. Für Seltene Erkrankungen (SE), d. h. solche, die eine Prävalenz von < 5/10.000 aufweisen, kann eine „rare disease (orphan) designation“ beantragt werden, wenn eine zugelassene Therapie nicht vorhanden ist oder ein „significant benefit“ belegt werden kann (Art. 3 der EU-Richtlinie 141/2000).

seiner Zulassung im OFF-LU ab, z. B. in der Behandlung einer „unerforschten Krankheit“, wenn eine begründete Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung besteht – bei angemessenem Nutzen-Risiko-Verhältnis – und eine zugelassene wirksame und sicherere Arznei nicht zur Verfügung steht (3;4); dies erfolgt dann in einem individuellen Heilversuch oder z. B. einer systematischen Studie (a). Andererseits kann ein OFF-LU so in den Behandlungsalltag eingeflochten sein, dass er nicht erkannt und weithin „toleriert“ zu werden scheint, oder er führt – z. B. bei einer zutreffenden Empfehlung aus einer S3-Leitlinie – zu Auseinandersetzungen mit den Regulationssystemen mit negativen Auswirkungen nicht nur auf das individuelle Arzt-Patienten-Verhältnis (4;9).

Dass mit einem OFF-LU ein besonderes Risiko verbunden sein kann, wurde kürzlich in einer kanadischen Kohortenstudie gezeigt (5). In dieser wurden die Adverse Drug Events (ADE) von 46.021 Patienten im Vergleich zwischen ON-LU und OFF-LU betrachtet. Dabei lag die Inzidenzrate der ADEs im ON-LU bei 12,5/10.000 Personenmonaten (10k PM) und im OFF-LU bei 19,7 /10k PM. Wurde der Evidenzgrad für die Indikation bewertet, wurde bei guter Evidenz für einen OFF-LU eine ADE-Rate von 13,2 /10k PM gemessen, bei schwacher Evidenz 21,7 /10k PM. Das gemessene Risiko war erhöht bei (i) Anwendung von älteren Substanzen (Zulassung 1981–1995) auf 14,4 /10k PM, bei (ii) Frauen auf 14,3 /10k PM, bei (iii) Polytherapie (5–7 Substanzen) auf 12,1 /10k PM, (iv) bei Einsatz von kardiovaskulären Substanzen auf 15,9/10k PM sowie bei (v) Antinfektiva auf 66,2/10k PM (5). Es ist aus systematischen Auswertungen in den USA bekannt geworden, dass im ambulanten Verordnungsbereich vor allem Antidepressiva und atypische Neuroleptika ohne ausreichende Evidenz eingesetzt werden (6). Vergleichbare Daten aus ähnlichen Untersuchungen in Deutschland sind bislang nicht verfügbar.

Auch im Bereich der zugelassenen Orphan Drugs (z. B. Eculizumab in der Transplantationsmedizin in Frankreich) können durch OFF-LU dieser teuren Produkte zunehmende ökonomische Belastungen für das Gesundheitssystem entstehen, ohne dass gleichzeitig Studien zur Verbesserung der zu fordernden Evidenz (7) oder Zulassungserweiterungen erfolgen.

### Zu den aktuellen Abläufen der Regulation

Die Verordnung von Arzneimitteln im OFF-LU ist nur dann zulässig und zu Lasten der GKV möglich, wenn die gemäß § 35c Abs. 1 SGB V eingerichteten „Expertengruppen Off-Label“ am BfArM – derzeit für Onkologie, Neurologie/Psychiatrie und Innere Medizin – nach Antrag durch den G-BA eine positive Bewertung erarbeitet haben und ein Beschluss des G-BA in diesem Verfahren abgegeben wurde, der in Anlage VI, Teil A aufgenommen wurde; was bedeutet, dass eine diesem Beschluss entsprechende Anwendung des Arzneimittels ohne vorherige Anfrage zur Kostenübernahme bei der GKV verordnet werden kann. Wird von der Expertengruppe eine negative Bewertung abgegeben, führt ein Beschluss des G-BA zur Aufnahme in die Anlage VI, Teil B, was eine Verordnung zu Lasten der GKV ausschließt.

Liegt eine solche Konstellation nicht vor, sollte ein OFF-LU nur zu Lasten der GKV erfolgen, wenn im Einzelfall ein vorlaufender, begründender Antrag an die GKV gestellt wird, in dem die fachliche Begründung differenziert dargelegt wird; dabei geht es um die bestmögliche Evidenz für die Indikation und das Nutzen-Risiko-Verhältnis. Ein solcher Antrag ist zwar nicht grundsätzlich Bedingung für die Therapie, aber absolut empfehlenswert.

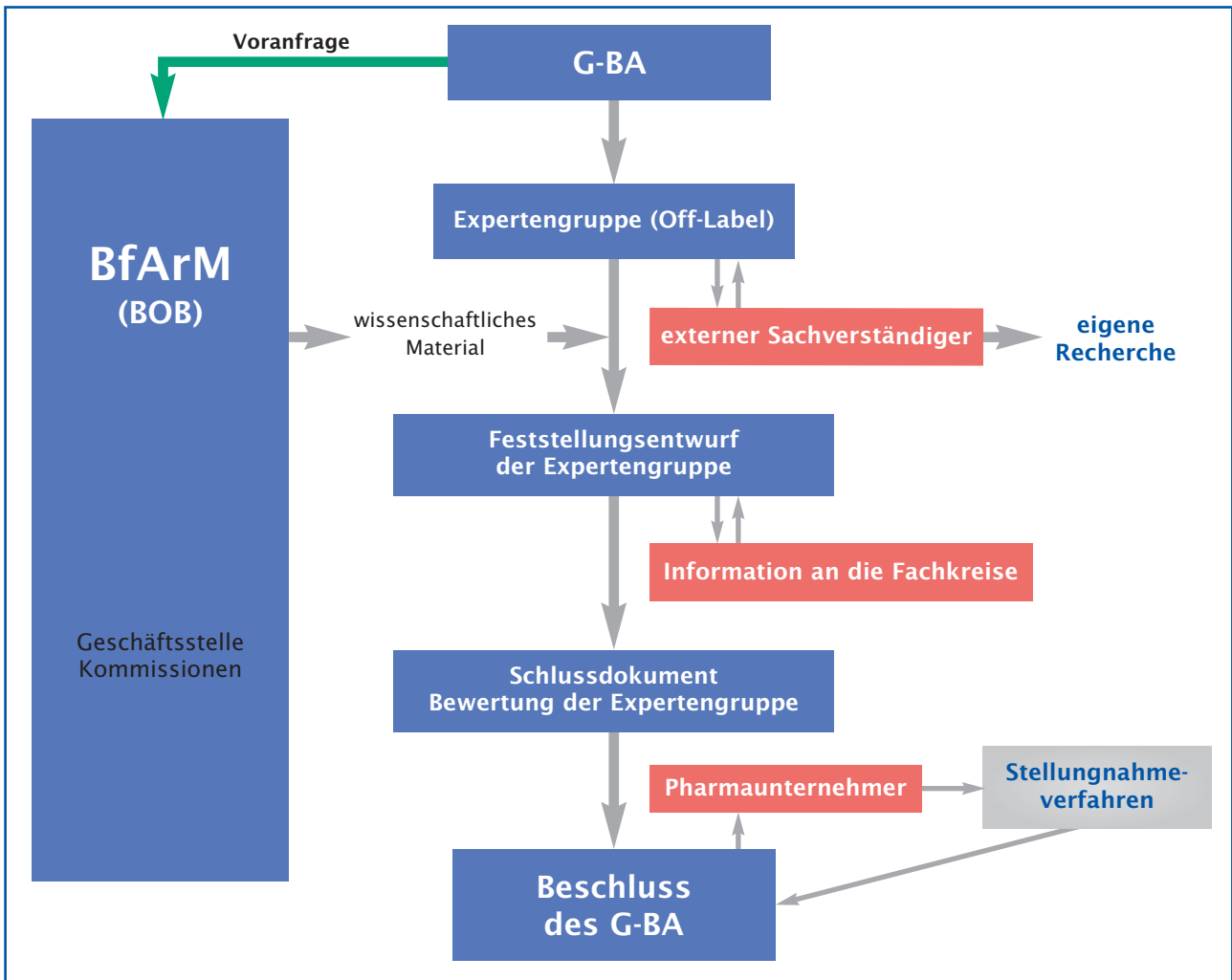


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Abläufe der Behandlung eines Auftrags des G-BA an die Expertengruppen Off-Label

### Substanzen nach Bewertung durch die Expertengruppen

Die für die Expertengruppen maßgeblichen Kriterien sind aus dem BSG-Urteil vom 19.03.2002 (sog. Sandoglobulin®-Urteil) hergeleitet und sollen ein bestmögliches Evidenzniveau sicherstellen. Danach muss eine lebensbedrohliche oder schwerwiegende Erkrankung vorliegen und kein für das Anwendungsgebiet zulässiges Arzneimittel verfügbar sowie eine Nutzen-Risiko-Abwägung im konkreten Fall positiv sein. Antragsberechtigt gegenüber dem G-BA sind die GKV, die KBV und die Selbsthilfegruppen. Das BMG kann seinerseits eine der Expertengruppen beauftragen. Die Arbeitsweise (Abbildung 1) ist durch ein zwischen den Expertengruppen, dem BMG und dem BfArM sowie dem G-BA erarbeitetes Methodenpapier im Einzelnen geregelt. Danach wird der Auftrag des G-BA, nach sachlicher Vorprüfung durch die Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM, der zuständigen Expertengruppe zugeleitet, deren aktuelle Zusammensetzung auf der Homepage des BfArM eingesehen werden kann. Die Expertengruppe erteilt durch Beschluss einem externen Experten den Auftrag, das wissenschaftliche Erkenntnismaterial zu erfassen und einen Bewertungsvorschlag zu erstellen. Dieser wird in einer Diskussion mit dem Experten durch die Expertengruppe analysiert, ggf. auch weitere eigene ergänzende Untersuchungen durchgeführt und schließlich eine Bewertung durch die Expertengruppe er-

stellt. Diese wird für eine Stellungnahme der Fachkreise auf der Homepage des BfArM präsentiert. Danach werden die Ergänzungen, kritischen Anmerkungen diskutiert und eine finale Bewertung erstellt, die dem G-BA zugesandt wird. Dort wird eine eigene Bewertung vorgenommen und ggf. werden Rückfragen oder Ergänzungen mit der Expertengruppe geklärt. In einem Stellungnahmeverfahren können die pharmazeutischen Hersteller bei einem positiven Votum diesem OFF-LU gemäß AMG zustimmen oder sich an dieser Anwendung nicht beteiligen. Liegt das Ergebnis dieses Stellungnahmeverfahrens vor, kann der G-BA abschließend abstimmen. Ein positives Votum führt zur Aufnahme der bewerteten Substanz in die Anlage VI, Teil A. Dieser Beschluss stellt eine Ergänzung und Präzisierung der Fachinformation dar und ist für den Arzt ebenso maßgeblich.

Substanzen, die diesen Prozess durchlaufen haben, sind über die Homepage des BfArM Expertengruppen/Archiv nachlesbar und über die Homepage des G-BA als Beschluss zu finden. Eine Zusammenstellung derjenigen Bewertungen, die von der Expertengruppe Off-Label (Neurologie/Psychiatrie) bis 2015 bearbeitet wurden, ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Zulassungserweiterungen durch pharmazeutische Hersteller sind daraus bislang leider nicht erwachsen.

**Tabelle 1: Zusammenstellung der Bewertungen (Stand 2015) durch die Expertengruppe Off-Label (Neurologie/Psychiatrie). Die Beschlüsse des G-BA sind auf dessen Homepage eingestellt und gültig (grün = positive Empfehlung; rot = negative Empfehlung).**

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	AMR /Anlage VI, Teil A	AMR/Anlage VI, Teil B
Valproinsäure	Migräneprophylaxe beim Erwachsenen		
Valproinsäure	Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen		
Amantadin	Behandlung der Fatigue bei Multipler Sklerose		
Gabapentin	Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose		
IVIG*	Multiple Sklerose	weder Teil A noch Teil B	
IVIG	Multifokale motorische Neuropathie		
IVIG	Myasthenia gravis		
IVIG	Dermatomyositis		
IVIG	Polymyositis		
Mycophenolatmofetil	Myasthenia gravis		
Clostridium Toxin Typ A	spasmodische Dysphonie		
Lamotrigin	bei neuropathischen Schmerzen	post-stroke pain	
Venlaxafin	bei neuropathischen Schmerzen		

\* intravenöse Immunglobuline

## OFF-LU von Substanzen, die (noch) nicht von den Expertengruppen Off-Label behandelt wurden

Berufsrechtlich und auch haftungsrechtlich darf ein OFF-LU erfolgen, wenn bei angemessenem Nutzen-Risiko-Verhältnis gut begründete Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung besteht und zugelassene wirksame Arzneimittel nicht zur Verfügung stehen (1;3;4). Dabei gilt, dass eine zugelassene Substanz, die sich als unverträglich erwiesen hat oder für die eine Kontraindikation besteht, als „nicht zur Verfügung“ stehend gilt. Die Evidenz für diesen OFF-LU sollte sich aus einer qualifizierten Leitlinie belegen lassen, zumindest auf aussagefähige Studien (z. B. RCT der Phase III) oder nahezu gleichwertigen Erkenntnissen außerhalb eines Zulassungsverfahrens gründen. Die Erkrankungskonstellation muss „schwerwiegend“ sein, und keine dafür zugelassene Therapie einschließlich nichtpharmakologischer Behandlung darf verfügbar sein.

Eine demgegenüber niedrigere Evidenz kann bei unerforschten Krankheiten (c), singulären Erkrankungen (= Seltenen Erkrankungen (SE)) und bei lebensbedrohlichen bzw. regelmäßig tödlich verlaufenden Erkrankungen (d;3;8) vorliegen. Bei SE wird meist noch eine Gruppe herausgestellt, deren Prävalenz < 1/10.000 (ultra-rare diseases), d. h. ultraselten ist. Es ist auch noch offen, wie deren Verhältnis zu den unerforschten Erkrankungen rechtlich zu sehen ist. Allerdings ist auch auf die Bedeutung eines neu entstehenden OFF-LU hinzuweisen, da im Zuge der immer präziseren Diagnostik innerhalb einer bekannten SE (z. B. Myasthenia gravis) neue Sonderformen erfasst werden können (z. B. MuSK-positive Myasthenia gravis), die ultra-selten sind, und für die keine zugelassenen Substanzen explizit zugelassen sind und nur die Aussagen in den Leitlinien die bestmögliche Evidenz wiedergeben (8). Eine medizinische und juristische Aktualisierung des Problems „OFF-LU“ ist sehr dringlich, insbesondere wie der OFF-LU bei SE oder ultra-seltenen Erkrankungen im Rahmen der Umsetzung von NAMSE\*-Empfehlungen erfolgen soll (9). Eine systematische Erfassung des OFF-LU als Hinweis auf den „medical need“ für neue Forschungen, die Risikobewertung z. B. durch geeignete, unabhängige Register (z. B. systematische „Postmarketing-Surveillance“, „Prescription Event Monitoring“ (PEM)) sollte erörtert werden. Hier könnte auch eine problembezogene gemeinsame Bearbeitung durch die Fachgesellschaften und Selbsthilfegruppen einsetzen und so präzisere Hinweise auf den Bedarf bzw. Vermeidung eines OFF-LU schaffen (10).

1. Therapieresistenz gegeben
2. umfassende Aufklärung
3. Sicherungsaufklärung
4. Selbstbestimmungsaufklärung
5. schriftliche Einverständniserklärung
6. umfassende Dokumentation (persönlich, engmaschig und detailliert)

**Abbildung 2:**  
OFF-LU als individueller  
Heilversuch

\* Nationales Aktionsbündnis  
für Menschen mit  
Seltenen Erkrankungen

## Fazit für die Praxis

In der Praxis sollte stets geprüft werden, ob gemäß Fachinformation die vorgesehene Indikation vom zugelassenen Anwendungsgebiet gedeckt ist, ob ein OFF-LU oder eine Verordnungsfähigkeit gemäß AM-RL Anlage VI, Teil A nach Beschluss des G-BA vorliegt, ob Alternativen zum OFF-LU in Frage kommen (z. B. unlicensed use) oder ob Sonderformen für die Anwendung im OFF-LU gegeben sind (singuläre Fälle (= Seltene Erkrankungen), unerforschte Erkrankungen (= ultra-seltene Erkrankungen) oder Krankheitskonstellationen, die unter das sogenannte Nikolaus-Urteil (d) fallen). Unbe-

dingt zu empfehlen ist ansonsten, vor dem individuellen Heilversuch einen qualifiziert begründeten Antrag bei der GKV\* unter Berücksichtigung des BSG-Urteils vom 19.03.2002 und bestehender Leitlinien zu stellen sowie eine umfassende Aufklärung und Dokumentation zu gewährleisten. Wichtig ist: Je niedriger das Evidenzniveau für einen OFF-LU, desto höher das mögliche Risiko. Bei pädiatrischen Patienten ist OFF-LU häufig und ein solches Antragsverfahren schon wegen der Vielzahl dann zu stellender Anträge nicht praktikabel.

### Literatur

- Hart D: Arzthaftung und off label use. Information, Standard und Zulassung. In: Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht (Hrsg.): Medizinrecht heute: Erfahrungen, Analysen, Entwicklungen. Festschrift 10 Jahre Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht im DAV. Bonn: Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht des Deutschen Anwaltvereins (DAV), 2008; 173-190.
- Mühlhauser I, Meyer G: Evidenzbasierte Medizin. Klarstellung und Perspektiven. Dtsch Arztebl 2016;113: A 486-488.
- Clemens T: Zulässigkeit von Arzneiverordnungen und Kostenregresse gegen Ärzte – Off-Label-Use und Unlicensed Use. GesR 2011; Heft 7: 379-409.
- Schimmelpfennig-Schütte R: Recht auf Behandlung und Off-Label-Use in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). MedR 2004; 22: 655-659.
- Egualé T, Buckeridge DL, Venna A et al.: Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. JAMA Intern Med 2016; 176: 55-63.
- Walton SM, Schumogk GT, Lee KV et al.: Priorizing future on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. Pharmacotherapy 2008; 28: 1443-1452.
- Castañeda-Sanabria J, Hajage D, Le Jouan M et al.: Off-label use of the expensive orphan drug eculizumab in France 2009-2013 and the impact of literature: focus on the transplantation field. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 737-746.
- Janzen RWC, Ludwig WD: Off-Label-Therapie: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Z Rheumatol 2012; 71: 108-118.
- Wenner U: Engpässe bei der medizinischen Versorgung ambulanter Patienten aus der Sicht des Richters. Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen 2010; 104: 375-385.
- Schreiber M, Schäfer M: Arzneimittel in der Erprobung – Rechtliche Betrachtungen zum individuellen Therapieversuch mit noch nicht zugelassenen Arzneimitteln. Arzneimittelrecht 2006; 2: 117-121.

### Paragrafen und relevante Urteile des Bundessozialgerichts und des Bundesverfassungsgerichts

- § 35c Sozialgesetzbuch (SGB) V ([https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35c.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35c.html)) in Verbindung mit § 31 Arzneimittelgesetz (AMG) ([https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/\\_31.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_31.html)).
- EU-Richtlinie 726/2004 und gemäß 14. Novelle des AMG (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20090706:DE:PDF>).
- Sog. Visudyne®-Urteil des BSG vom 19.10.2004 (B 1 KR 27/02 R).
- Sog. Nikolaus-Urteil des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG) vom 06.12.2005 ([http://www.bverfg.de/e/rs20051206\\_1bvr034798.html](http://www.bverfg.de/e/rs20051206_1bvr034798.html)).
- Urteil des BSG vom 19.03.2002 – B 1 KR 37/00 R (Sandoglobulin®-Urteil).
- Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009 Nr. 49a zuletzt geändert am 4. Februar 2016 veröffentlicht BAnz AT 11.03.2016 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2016 ([https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1145/AMR-RL\\_2016-02-04\\_AT-11-03-2016-B3.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1145/AMR-RL_2016-02-04_AT-11-03-2016-B3.pdf)).

### Interessenkonflikte

Herr Prof. Dr. med. Rudolf W. C. Janzen hat in den Jahren 2012–2014 keine Honorare für Beratertätigkeiten, Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge oder Stellungnahmen und keine Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien oder anderen Forschungsvorhaben von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen erhalten. Er hält Aktien der Unternehmen Aventis (7.000 EUR) und Bayer (10.000 EUR).  
Vollständige Liste der Interessenkonflikte: <http://www.akdae.de/Kommission/Organisation/Mitglieder/Dol/Janzen.pdf>.

Prof. Dr. med. Rudolf W. C. Janzen, Bad Homburg  
info@rwcjanzen.de

\* Beispiel für einen Antrag Off-Label-Use (der nur mit den o. g. Einschränkungen im Ausnahmefall genutzt werden könnte): [http://www.kvmv.info/aerzte/40/30/OLU\\_Antrag\\_10122012.pdf](http://www.kvmv.info/aerzte/40/30/OLU_Antrag_10122012.pdf)