

## KURZBERICHT

Thema title	<b>Vergleichende Untersuchung des Off-Label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten</b>
Schlüsselbegriffe key words	Nicht lizenzierter Gebrauch, nicht zertifizierter Gebrauch, nicht zugelassene Arzneimittelanwendung
Ressort, Institut funding institution	Bundesministerium für Gesundheit
Auftragnehmer(in) contractor	Drug Regulatory Affairs, Pharmazeutisches Institut Bonn Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim
Projektleitung project manager	Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim
Autor(en) author(s)	(Alph.) Behles, C.; Blasius, H.; Nies, P.; Plate, V.; Schweim, H.G.; Schweim, J.
Beginn initiated	01.10.2005
Ende completed	31.01.2009

### Vorhabensbeschreibung, Arbeitsziele (max. 1.800 Zeichen) project description, objectives

Ziel dieses Projekts ist die Verbesserung der Arzneimitteltherapie durch den rationalen, wissenschaftlich begründeten Einsatz von Medikamenten außerhalb ihrer Zulassung beziehungsweise ohne Zulassung. Als besonderes Ziel des Projekts wird angesehen, die Regelungen oder Gepflogenheiten anderer Staaten in vertiefter Form der Situation in Deutschland gegenüber zu stellen. Die Recherche, Analyse und Dokumentation des internationalen, methodischen und wissenschaftlichen Ist-Zustandes soll als Vor- bzw. Zuarbeit für weitere deutsche Arbeitsgruppen dienen. Es sollen Hilfsmittel zur Unterstützung der Therapieentscheidungen und Dokumentationsempfehlungen erarbeitet werden.

Bedeutung des Vorhabens für das Bundesministerium für Gesundheit: Off-Label-, Unlicensed- und Compassionate-Use d.h. nicht zugelassene Arzneimittelanwendungen (nzA) sind unbestimmte Rechtsgebiete. NzA sind hinsichtlich der Qualitätssicherung und des Leistungsumfangs der Versicherung Gegenstand der öffentlichen Diskussion. Modelle für die Qualitätssicherung und Finanzierung der nzA wurden bereits in anderen Ländern erprobt und können, unter Berücksichtigung der deutschen Gepflogenheiten und hiesigen Strukturen, für die Entwicklung einer Vorgehensweise herangezogen werden.

### Durchführung, Methodik, Gender Mainstreaming implementation, methodology, gender mainstreaming

Erstellung eines Gutachtens und einer Dokumentation auf dem Gebiet des Off-Label-, Unlicensed- und Compassionate-Use, welche insbesondere eine vergleichende Untersuchung in ausgewählten Industriestaaten beinhalten. Das Gutachten berücksichtigt in besonderer Weise betroffene Gesellschaftsgruppen wie beispielsweise Kinder und an seltenen Krankheiten Leidende.

Semistrukturierte, qualitative Expertenbefragungen, Gesetzesvergleiche und eine Literaturrecherche wurde als Methodik angewendet. Die Studie wurde unter Berücksichtigung von Kanada, den USA, Großbritannien, Japan, Frankreich, Deutschland, der Schweiz und Österreich durchgeführt sowie ein separater EU-Bericht erstellt. Der Schwerpunkt der Untersuchung lag auf der:

- Suche von methodischen Arbeiten und Untersuchungen zu nzA sowie von Informationen bezüglich organisatorischer und institutioneller Lösungsansätze,
- Analyse, Vergleich und Dokumentation der jeweiligen arzneimittel- und sozialgesetzlichen Regelungen oder Satzungen sowie Recherche und Analyse von Untersuchungen zu deren Auswirkung auf die Arzneimittelversorgung,

- Recherche von Daten zur Nachfrage und/oder zum Verbrauch von nicht zugelassenen Arzneimitteln in den o.g. Ländern und vergleichende Gegenüberstellung dieser Daten sowie von Untersuchungen zur Auswirkung der nZA auf die Arzneimittelsicherheit,
  - Analyse der Informationen,
  - Erstellung eines entsprechenden Gutachtens und einer Dokumentation der Informationen.
- Geschlechtersensible Folgenabschätzung: Insbesondere im Bereich der Arzneimittel, die geeignet sind für eine Therapie erkrankter und werdender oder stillender Mütter und im erweiterten Umfang für Frauen im gebärfähigen Alter, wurde ein verbreiteter Off-Label-Use beschrieben. Spezifische arzneimittelrechtliche Anreize oder Pflichten für die Entwicklung von Arzneimitteln, die geeignet sind für Patientinnen mit Kinderwunsch, bestehen derzeit in keinem der untersuchten Länder.

## Ergebnisse, Schlussfolgerungen results, conclusions

### Arzneimittelrechtliche Aspekte:

- Für alle Formen der nZA fehlen international einvernehmliche Begriffe.
- Verkehrsfähig sind i.d.R. nur Arzneimittel im Off-Label-Use. Nicht zugelassene Arzneimittel sind i.d.R. nicht verkehrsfähig (Ausnahmen: individueller Import oder Rezepturen).
- Die Meldebereitschaft unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei nZA ist insgesamt gering.
- Häufig angewendete Instrumente zur Kontrolle der nZA: Erstellung von medizinischen Leitlinien, Dokumentation durch Therapieregister, Kontrolle der Heilmittelwerbung, Aufklärung und Einwilligung der Patienten sowie Reformen der Arzneimittelzulassung und Klinischen Forschung.
- Für den Umgang mit Unlicensed-Use sind in einigen Ländern Verbote mit Genehmigungsvorbehalten oder Erlaubnissen mit Verbotsvorbehalt vorgesehen.
- Compassionate-Use-Programme existieren in vielen Ländern.
- Viele Einrichtungen bemühen sich um die Zusammenstellung von Informationen über nZA.
- Instrumente im Heilmittelwerberecht sind im Wesentlichen die Selbstkontrolle, „Whistleblowers“ und eingesetzte Kontrollorgane.

### Sozialrechtliche Aspekte:

- Die Übernahme der Arzneimittelkosten bzw. die zur Verfügungstellung von Arzneimitteln als Sachleistung ist i.d.R. von der Voraussetzung abhängig, dass Sicherheit, Unbedenklichkeit sowie Wirksamkeit und Zweckmäßigkeit des Arzneimittels für vorgegebene Bedingungen nachgewiesen sind. Dieser Nachweis erfolgt meist durch die arzneimittelrechtliche Zulassung als eine notwendige Voraussetzung. Eine Finanzierung als Kassenleistung von nicht zugelassenen Arzneimitteln findet bis auf Ausnahmen nicht statt. Eine Finanzierung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ist meist nicht vorgesehen (Ausnahme: z.B. PKV in Deutschland).
- Partiiell bieten Versicherungen eine Rückerstattung nur für Arzneimittel an, die in einer für die jeweilige Versicherung verbindlichen Liste aufgeführt werden. Die Aufnahme in diese Listen hat meist die arzneimittelrechtliche Zulassung zur Voraussetzung. Diese „Positivlisten“ umfassen i.d.R. keinen zulassungsüberschreitenden Einsatz der gelisteten Arzneimittel. Die Prüfungen im Rahmen der Arzneimittelzulassung und der folgenden Aufnahme in das Erstattungsverzeichnis verzögern die Finanzierung trotz vorhandener wissenschaftlicher Informationen.
- Von der Anforderung der Zulassung wird teilweise ausnahmsweise abgewichen, wenn Gründe einer qualitativ hochwertigen medikamentösen Versorgung oder der notwendige therapeutische Bedarf für die jeweilige nZA sprechen.
- Ebenfalls kann berücksichtigt werden, ob die Erkrankung so selten auftritt, dass ihre systematische Erforschung und eine Zulassung praktisch ausscheidet (Orphan Drugs).
- Frankreich stellt einen Sonderfall dar, indem es ein spezielles Programm zur ausnahmsweisen Abgabe und Finanzierung von nicht zugelassenen Medikamenten betreibt (ATU).
- Vor allem in Ländern mit restriktiven Vorgaben besteht die Möglichkeit bzw. Pflicht, eine Bewilligung für die Kostenübernahme einer nZA vorab vom Versicherer einzuholen.
- Die sozialrechtliche Kontrolle der nZA findet, insbesondere im stationären Bereich, nur zum Teil statt, da die Versicherungen über den Tatbestand einer nZA teilweise nicht in Kenntnis gesetzt werden.
- Der Leistungsumfang hinsichtlich der Versorgung mit nicht zugelassenen Medikamenten bzw. bei nZA unterscheidet sich zwischen den Versicherungen und kann zu einer heterogenen Versorgungsqualität führen.
- Für die Informationspflicht gegenüber den Patienten existieren nur selten konkrete Regelungen.
- In den meisten Ländern werden gelegentlich nicht zugelassene Arzneimittel durch die pharmazeutischen Unternehmen kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Aus dem Forschungsvorhaben resultieren folgende Empfehlungen:

- Die qualitativ hochwertige medizinische Versorgung mittels der dafür notwendigen nZA am Menschen ist durch die nationalen und internationalen Arzneimittel-, sozial- und privatrechtlichen Regelungen zu gewährleisten.
- Für die Begriffe „Off-Label-“, „Compassionate-“ und „Unlicensed-Use“ sollten national und international eindeutige Definitionen und ein einheitliches Verständnis geschaffen und durchgesetzt werden (Definition im AMG sowie EU-Richtlinie 2001/83/EG und wissenschaftliche Diskussion).
- Auf dieser Grundlage sollten Informationen gesammelt und der Kenntnisstand durch Aus- und Weiterbildung bzw. durch Aufklärung verbessert werden (AMG sowie EU-Richtlinie 2001/83/EG u.a., SGB V, Muster-Versicherungsbedingungen der PKV, Berufsordnungen der Heilberufe, wissenschaftliche Projekte).
- Zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit sollten vom Gesetzgeber restriktive Maßnahmen ergriffen werden, wie Anzeige-, Genehmigungs- und Beratungspflichten für Ärzte, Apotheker bzw. pharmazeutische Unternehmer. Im Falle einer medizinisch notwendigen und alternativlosen Behandlung einer schweren Erkrankung sollte die Bereitstellung nicht durch unnötige, bürokratische Maßnahmen verzögert oder erschwert werden (AMG sowie EU-Richtlinie 2001/83/EG u.a., Berufsordnungen der Heilberufe, SGB V, Muster-Versicherungsbedingungen der PKV).
- Die zuständigen Behörden und pharmazeutischen Unternehmen müssen die nZA in ihrer regulatorischen Tätigkeit beobachten. (AMG sowie EU-Richtlinie 2001/83/EG u.a.).
- Die informativen Texte der Zulassung sind für den häufigen Off-Label-Use zu aktualisieren bzw. fehlende Zulassungsunterlagen für diesen Gebrauch von den pharmazeutischen Unternehmen bereitzustellen (AMG sowie EU-Richtlinie 2001/83/EG u.a.).
- Geeignete Produktinformationen für die nZA sind durch die geeigneten oder rechtlich verpflichteten Akteure bereitzustellen (AMG sowie EU-Richtlinie 2001/83/EG u.a., SGB V, Muster-Versicherungsbedingungen der PKV).
- Sozialrechtlich und für die PKV ist für jede nZA die Notwendigkeit, die therapeutische Alternative, die Nutzen-/Schaden-Bilanz sowie die zu Grunde liegende Evidenz zu prüfen (SGB V, Muster-Versicherungsbedingungen der PKV).
- Unwirksame Arzneimittelanwendungen mit einer negativen Nutzen-/Schaden-Bilanz bzw. bei Verfügbarkeit von gleichwertigen, arzneimittelrechtlich zugelassenen Arzneimittelanwendungen dürfen nicht als Versicherungsleistung, auch nicht von der PKV, angeboten werden (SGB V, Muster-Versicherungsbedingungen der PKV).
- Medizinisch notwendige nZA sollten als Versicherungsleistung angeboten werden (SGB V, Muster-Versicherungsbedingungen der PKV).
- Der bisherige Prüfprozess der Versicherungen ist hinsichtlich der inhaltlichen Qualität der Entscheidungen und des Ablaufs zu professionalisieren. (SGB V, Richtlinien des GBA, Muster-Versicherungsbedingungen der PKV).
- Die sozial- und privatrechtlichen Regelungen sind mit den arzneimittelrechtlichen Regelungen bzw. Instrumenten abzustimmen, um die jeweiligen gesetzlichen Ziele sicherzustellen.

## Umsetzung realization

Umsetzung durch das Bundesministerium für Gesundheit

Die Ergebnisse des Forschungsvorhabens fließen in die Arbeit des Bundesministeriums für Gesundheit ein. So sind beispielsweise in der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung vom 14. Juli 2010 („Compassionate Use Verordnung“ auf Grund § 80 Nr. 3a AMG) Anregungen der Studie berücksichtigt.

Ferner wurden seit 2009 in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss Modifikationen der Verfahren und Arbeitsweisen der Expertengruppen sowie der Informationsaustausch zum Gemeinsamen Bundesausschuss erörtert. Bei der Entwicklung der neuen Regularien (neue Geschäftsordnungen, Errichtungserlass und eine Leitlinie) für die Expertengruppen wurden Gutachtenergebnisse in die Diskussion einbezogen.

Es wird geprüft, inwiefern gesetzliche Modifikation zusätzlich zu den bereits erfolgten untergesetzlichen Maßnahmen zu einem höheren Grad an Professionalisierung der Prozesse in den Expertengruppen Off-Label beitragen können.

Für besonders teratogene Arzneimittel wurde auf dem Rezeptformular eine Anzeigepflicht eingeführt, die die Beobachtung des Off-Label Gebrauches dieser Arzneimittel gestattet.

In der Überlegung sind darüber hinaus folgende Maßnahmen:

- Entwicklung einer Legaldefinition des "Off-Label" Gebrauches
- Prüfung, ob und welche Aspekte zum Off-Label-, Compassionate- und Unlicensed Use in den Curricula der Mediziner Ausbildung Eingang finden sollten.

## Literatur

### references

Behles C., Schweim H.G.: Off-Label-Use in den USA – Arzneimittelrechtliche und pädiatrische Aspekte, Arzneimittel & Recht, 5, 206 -209 (2006).

Nies P., Behles C., Schweim H.G.: Anwendung der BSG-Kriterien für den Off-Label-Use durch die Sozialgerichte, Arzneimittel & Recht, 1, 3 - 10 (2007).

Behles C., Schweim H.G.: Die arzneimittel- und sozialrechtliche Stellung des Off-Label-Use, Unlicensed-Use und Compassionate-Use in der Schweiz, Pharma Recht 10, 467 -477 (2008).

Plate V., Nies P., Behles C., Schweim H.G.: Wohin treibt der Off-Label-Use?, Arzneimittel & Recht, 6, 261 - 268 (2008).

Plate V., Behles C., Schweim J.K., Schweim H.G.: Nicht zugelassene Arzneimittel: Maßnahmen zur Minimierung der Risiken, Dtsch. med. Wochenschrift, 134, 944 - 948 (2009).