

**„Off Label Use“ .....**

**oder von der Notwendigkeit  
der Arzneimittelzulassung**

**Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim**



## Seit wann ist „Off Label Use“ ein Thema ? Bibliometrische Untersuchung 1:

Auswertung in den Medizinischen Datenbanken  
des DIMDI (Cluster XMED = 21 DB) :

### Statistische Auswertung

|                        |                       |                        |             |
|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------|
| Gesamttrefferzahl:     | 309                   | Stichprobe:            | 309         |
| ausgewertetes Feld:    | Erscheinungsjahr (PY) | Sortierung:            | aufsteigend |
| ausgewertete Begriffe: | 309                   | verschiedene Begriffe: | 16          |

## Bibliometrische Untersuchung 2:

| Begriff | Anzahl | %     |   |
|---------|--------|-------|---|
| 1988    | 1      | 0.32  |   |
| 1989    | 1      | 0.32  |   |
| 1990    | 3      | 0.97  | ■ |
| 1991    | 9      | 2.91  | ■ |
| 1992    | 7      | 2.27  | ■ |
| 1993    | 10     | 3.24  | ■ |
| 1994    | 7      | 2.27  | ■ |
| 1995    | 12     | 3.88  | ■ |
| 1996    | 11     | 3.56  | ■ |
| 1997    | 14     | 4.53  | ■ |
| 1998    | 38     | 12.30 | ■ |
| 1999    | 37     | 11.97 | ■ |
| 2000    | 27     | 8.74  | ■ |
| 2001    | 39     | 12.62 | ■ |
| 2002    | 75     | 24.27 | ■ |
| 2003    | 18     | 5.82  | ■ |

## Bibliometrische Untersuchung 3:

| Begriff         | Anzahl | %     |
|-----------------|--------|-------|
| UNITED STATES ← | 111    | 56.92 |
| ENGLAND         | 24     | 12.31 |
| GERMANY ←       | 17     | 8.72  |
| UNITED KINGDOM  | 13     | 6.67  |
| NETHERLANDS     | 5      | 2.56  |
| FRANCE          | 4      | 2.05  |
| ITALY           | 4      | 2.05  |
| AUSTRALIA       | 3      | 1.54  |
| NEW ZEALAND     | 3      | 1.54  |
| CANADA          | 2      | 1.02  |
| DENMARK         | 2      | 1.02  |
| IRELAND         | 2      | 1.02  |
| ISRAEL          |        |       |
| NORWAY          |        |       |
| SWITZERL        |        |       |
| Begriff         | Anzahl | %     |
| ENGLISH         | 268    | 87.01 |
| GERMAN          | 24     | 7.79  |
| DUTCH           | 5      | 1.62  |
| ITALIAN         | 5      | 1.62  |
| FRENCH          | 4      | 1.30  |
| DANISH          | 1      | 0.32  |
| HEBREW          | 1      | 0.32  |

Zitate in %

Sprache in %

# Ergebnis:

## Erste Erwähnung des Begriffs „Off Label Use“ :

- **Higgins**: „**Off-label** Rx. Insurers starting to balk“. Medical world news; 29 (20); p. 22-4, 26, **1988**
- **Anon**: „Guarding against lawsuits from **unlabeled uses**“. Drug Topics (USA) 134 (Nov Suppl); p. 16, 21 **1990**

Zitat aus der Arbeit:

The ways that hospital pharmacists can protect themselves from liability arising from **off-label** drug **use**, including relying on a facility-specific formulary system and the deliberations of the pharmacy and therapeutics committee when dispensing drugs for unlabeled use are briefly discussed.

## Pressezitate (exemplarisch: Multiple Sklerose) „BMG stützt Berliner Kassen“

MS / Leistungspflicht nur bei zugelassener Indikation  
Der Bundesausschuß Ärzte/Krankenkassen sieht keinen Grund, den Einsatz von Interferonmedikamenten bei MS-Patienten wegen Kostenerstattungsstreitigkeiten mit Berliner Kassen zu überprüfen.

Auch Staatssekretär Schröder vom Bundesgesundheitsministerium hält dies für nicht geboten. Denn selbstverständlich hätten die Berliner Kassen die Kosten für zu ihren Lasten indikationsgerecht verordnete Interferonpräparate zu erstatten.

Ärzte Zeitung, 16.11.2001

## „Eckpunktepapier ist nicht ohne Ecken und Kanten“

Die Wirksamkeit von Immunglobulinen in der MS-Therapie wird unterschiedlich beurteilt.

Die Apothekerin Dr. Ulrike Faber (Barmer) verweist auf die fehlende Zulassung, bisher vorgelegte Studien reichten dazu nicht aus.

Ganz anderer Meinung ist Professor Judith Haas (Jüdisches Krankenhaus). Durch Studien der Evidenz-Klasse 1 sei die Wirksamkeit seit längerer Zeit belegt.

Ärzte Zeitung, 14.02.2002

## Evidenzgrade medizinischen Wissens

| Level     | Therapy/Prevention,<br>Aetiology/Harm  | Prognosis   | Diagnosis  |
|-----------|--|---|--|
| <b>1a</b> | Syst. review (SR) of RCTs (with homogeneity)   | SR of cohort studies (with homogeneity)   | SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies  |
| <b>1b</b> | Individual RCT (with sufficient Power)   | Individual inception cohort study with $\geq 80\%$ follow-up                    | Independent blind comparison of diagn. and reference test                                      |
| <b>1c</b> | All or none  | All or none case-series   | Absolute SpPins and SnNouts  |
| <b>2a</b> | Syst. review of cohort studies (with homogeneity)  | SR (with homogeneity) of Level 2b studies                                       | SR (with homogeneity) of Level $\geq 2$ diagnostic studies                                     |
| <b>2b</b> | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., $<80\%$ follow-up)               | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT | Independent blind comparison, but in non-consecutive patients                                  |
| <b>2c</b> | "Outcomes" Research  | "Outcomes" Research   | -  |
| <b>3a</b> | SR (with homogeneity) of case-control studies  | -   | -  |
| <b>3b</b> | Individual Case-Control Study  | -   | Independent blind comparison, but the reference standard was not applied to all study patients |
| <b>4</b>  | Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)                             | Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)                        | Reference standard was not applied independently or not applied blindly                        |
| <b>5</b>  | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research |   |  |

Aus: Sackett DL, et al.: Evidence-based Medicine. 2nd Ed. Churchill-Livingstone, 2000

## Rechtsprechung 2002 zu „Immunglobulin bei MS“

Es besteht ein **dringendes Bedürfnis nach einem zulassungsüberschreitenden Einsatz**, der zulässig ist, wenn

1. eine schwerwiegende Erkrankung vorliegt,
2. keine andere Therapie verfügbar ist und
3. begründete Aussicht auf einen Therapieerfolg besteht.

BSG, v. 19.03.2002, B 1 KR 37/00 R

## „Immunglobuline bei MS - Kasse muß nicht zahlen“

Sozialgericht Berlin hebt **eigenes Urteil zum Off-Label-Use wieder auf** / Begründung: Therapeutischer Nutzen unklar

Immunglobuline seien nicht zur MS-Therapie zugelassen, und unter Experten bestünde kein Konsens über den therapeutischen Nutzen.

Bisher lägen keine gesicherten Studien vor, und die Anwendungsrichtlinien der Bundesärztekammer reichten als Grundlage nicht aus, um von einem Konsens der Ärzteschaft zu sprechen.

Ärzte Zeitung, 08.05.2003

Begriffsbestimmung :

## Was ist „Off-Label-Use“ ?

- Verordnung von Arzneimitteln (zu Lasten der GKV)
- mit Zulassung, aber
- außerhalb der zugelassenen Indikationen mit
- vermeintlich belegter Wirksamkeit (aber nicht in der Zulassung geprüft bzw. bewertet).

### Als jurist. Definition des Off-Label-Use:

Bestehende Zulassung gemäß § 25 AMG

aber :

**Gebrauch abweichend von der in der Zulassung  
belegten Anwendungsweise**

## § 25 AMG: Entscheidung über die Zulassung

Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn

.....

2. das Arzneimittel **nicht** nach dem jeweils gesicherten Stand der **wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft** worden ist,

.....

4. dem Arzneimittel die vom Antragsteller angegebene **therapeutische Wirksamkeit fehlt** oder diese nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vom Antragsteller unzureichend begründet ist,

5. bei dem Arzneimittel der begründete Verdacht besteht, dass es bei **bestimmungsgemäßem Gebrauch** schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den **Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen**,

## Definition „Bestimmungsgemäßer Gebrauch“ 1:

Bei der Beurteilung des Arzneimittels als bedenklich kommt es auf seinen bestimmungsgemäßen Gebrauch an. Schädliche Wirkungen, die durch **nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch** verursacht worden sind, können in die Beurteilung der Nutzen-Risiko-Bilanz nicht einbezogen werden.

Welcher **Gebrauch bestimmungsgemäß ist**, richtet sich in erster Linie **nach den vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Indikationen**, der angegebenen Art der Anwendung, den Kontraindikationen, insgesamt den Aussagen der Kennzeichnung, Packungsbeilage sowie der Fachinformation.

(nach Kloesel/Cyran: Kommentar zum Arzneimittelrecht)

## Definition „Bestimmungsgemäßer Gebrauch“ 2:

Der Wirksamkeitsanspruch setzt die richtige Diagnose und den **Bestimmungsgemäßen Gebrauch** voraus.

Der Wirksamkeitsanspruch steht unter der **Voraussetzung der Befolgung der gegebenen Anwendungsvorschriften**, in erster Linie der Dosierungsanleitung, der Art und Dauer der Anwendung sowie ggf. der Beachtung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.

Die Auffassung\*\*, daß jede Anwendung eines Arzneimittels auf seinen Anwendungsgebieten als bestimmungsgemäßer Gebrauch zu bewerten sei, wird nicht geteilt.

(\*\*so: Henning, NJW 1978 S. 1675)

Zum Begriff des Bestimmungsgemäßen Gebrauchs siehe auch:

Papier (Hersg.), „Der bestimmungsgemäße Gebrauch der Arzneimittel – die Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers“, Baden-Baden 1980, Nomos-Verlag;

Hasskarl, „Bestimmungsgemäßer Gebrauch“, Pharm. Ind. 1980 S. 662 ff.

## **Aus dem Wortlaut des Gesetzes ergibt sich nicht, wer den bestimmungsgemäßen Gebrauch festlegt !**

**Neben den Informationen durch den pharmazeutischen Unternehmer ist der sie ergänzende wissenschaftlich anerkannte Gebrauch sowie der typische Fehlgebrauch, soweit er nahe liegt oder in großem Umfang praktiziert wird, als mitbestimmend für den Umfang des bestimmungsgemäßen Gebrauches in Erwägung zu ziehen.**

(Räpple, in Papier a. a. O. S. 74; H. Plagemann, WRP 1978, 779, 783 f.; A. K. Bertelsmann, in: Schnieders/Mecklenburg, Zulassung und Nachzulassung S. 13)

**Die Verantwortlichkeitssphäre des Herstellers werde in erster Linie durch seine Angaben zu Indikationen, Kontraindikationen, Dosierungs- und Anwendungsmodalitäten konstitutiv bestimmt und begrenzt.**

(C. Hauke und G. Kremer in: Pharmarecht 1992 S. 162 f.).

# Abgrenzung 1: “Typischer Fehlgebrauch”, “Häufiger Fehlgebrauch“

Naheliegender oder vorhersehbarer und **häufiger Fehlgebrauch** wird von einem Teil der Literatur dem **bestimmungsgemäßen Gebrauch** zugerechnet.

(Räpple, a. a. O. S. 62 f.)

Wird ein Fehlgebrauch durch die Anwender beobachtet, der zu unerwünschten Wirkungen führt, so sind diese Nebenwirkungen anzuzeigen.

(s. § 29 Abs. 1 AMG)

Sie werden dann zunächst einmal zu Abhilfemaßnahmen führen wie die Aufnahme von **Warnhinweisen**, die Versendung von **Rote-Hand-Briefen**, Änderung der Werbung, ggf. Prüfung der Verschreibungspflicht, ggf. auch zu besonderen Folgewarnungen.

(s. Anm. 34 zu § 11 AMG)

## Abgrenzung 2: § 5 AMG „Verbot bedenklicher Arzneimittel“

- **Bedenklich i. S. des Absatzes 2 ist ein Arzneimittel, wenn bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unvertretbare schädliche Wirkungen auftreten. Schädliche Wirkungen, die infolge nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch auftreten, sind nicht relevant.**
- **Durch die Voraussetzung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs grenzt das Gesetz typisierend die Risiko- und Verantwortungssphären des pharmazeutischen Unternehmers und des Anwenders (Arztes) voneinander ab.**

(Papier, S. 11; Ramsauer, S. 46; Rápplé,S. 57. a. a. O. )

## Bedeutung der Handlungen der Verkehrskreise:

Der **bestimmungsgemäße** Gebrauch ergibt sich aber **auch** aus den Erkenntnissen der **medizinischen Wissenschaft** und den vom Abgebenden vorausgesetzten und – auch stillschweigend – **gebilligten, in Verbraucherkreisen üblichen Gebrauch.**

Eine **entgegen den bestehenden Kontraindikationen** durchgeführte **Behandlung** stellt einen **bestimmungswidrigen Gebrauch** dar.

**Kontraindikationen und Warnhinweise** in den **Produktinformationen konkretisieren** in **Verbindung mit den Anwendungsgebieten** das, **was unter bestimmungsgemäßem Gebrauch zu verstehen ist.**

(so z. B. OVG Berlin, Beschluß vom 16. Mai 1990 – OVG 5 S 124.89 – Arteparon)

## Juristische Sicht auf den Stand der medizinischen Wissenschaft (Arzt) 1:

Nachdem die Rechtsprechung in besonders gelagerten **Einzelfällen** die **Anwendung** eines Arzneimittels von einem Arzt auch **außerhalb der zugelassenen Indikation** gefordert hat, weil dies dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprochen hatte, wird auch der Gebrauch nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft als bestimmungsgemäß eingeordnet werden müssen.

(Bertelsmann, a. a. O. S. 133; Plagemann, WPR 1978 S. 779, 783; Räßle, a. a. O. S. 74).

## **Juristische Sicht auf den Stand der medizinischen Wissenschaft (Patient) 2:**

**Eine Anwendung durch den Patienten nach Anweisung des Arztes, Zahnarztes oder Tierarztes, die im Einklang mit den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft steht, ist als bestimmungsgemäßer Gebrauch zu werten. Ein praktisches Beispiel ist die Behandlung von Drogensüchtigen mit dem Blutdruckmittel “Clonidin”.**

(Kullmann, Haftungsregelung, Pharmarecht 1981 S. 112 (119) Fußn. 28).

**Ein Gebrauch nach ärztlicher Anweisung ist dann nicht als bestimmungsgemäßer Gebrauch einzuordnen, wenn der Arzt entgegen dem Stand der medizinischen Wissenschaft handelt.**

## **Juristische Sicht auf den Stand der medizinischen Wissenschaft 3:**

**Ein Arzt verlässt den bestimmungsgemäßen Gebrauch, wenn er in eigener Therapieentscheidung ein Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes einsetzt (Heilversuch).**

**In einem solchen Fall muß er den Patienten aufklären und handelt auf eigene Verantwortung und mit erweiterter Begründungs- und Dokumentationspflicht in der Patientenakte.**

# Zusammenfassung

## Stand der medizinischen Wissenschaft :

Was “Stand der medizinischen Wissenschaft” letztendlich ist, kann meist nicht exakt und scharf bestimmt werden

und

ist Gegenstand von Unsicherheit bei der Beurteilung der Qualität der Arzneimitteltherapie (wissenschaftliche Diskussion)

und

kann nicht die systematische, an objektiven Kriterien ausgerichtete Prüfung in der Arzneimittelzulassung ersetzen.

Hiervon abweichender Gebrauch ist nicht durch die Zulassungsbehörde überprüft und kann zur Beeinträchtigung der Arzneimittelsicherheit führen.

Dieser Gefährdung darf nicht durch konkurrierende Institutionen oder Gesetze Vorschub geleistet werden

und

entsprechende Gegenmaßnahmen sind von den zuständigen Stellen zu ergreifen.

## Bedeutung der Gebrauchs- und Fachinformation des pharmazeutischen Unternehmers

**Der bestimmungsgemäße Gebrauch wird durch die Packungsbeilage festgelegt** und weiter durch die Fachinformation, wenn es sich um ein Arzneimittel handelt, das ausschließlich durch den Arzt, Zahnarzt oder Tierarzt angewendet wird.

**Der bestimmungsgemäße Gebrauch wird durch die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Packungsbeilage, die angegebene Dosierung mit Art der Dosierung, Einzel- oder Tagesgaben und bei Arzneimitteln, die nur begrenzt eingenommen werden, durch die Dauer der Anwendung bestimmt.**

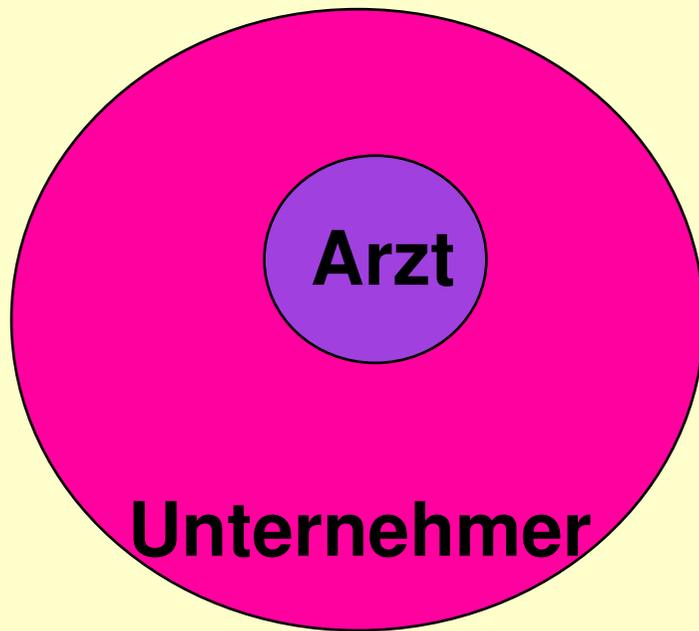
(Sander, Kommentar zum AMG, Erläuterung Nr. 5 zu § 5; Papier, a. a. O. , S. 11 ff.; Hasskarl, a.a.O. S. 662).

## § 84 Gefährdungshaftung

Wird infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, ....., **ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich verletzt, so ist der pharmazeutische Unternehmer, ....., verpflichtet, dem Verletzten den daraus entstandenen Schaden zu ersetzen.**

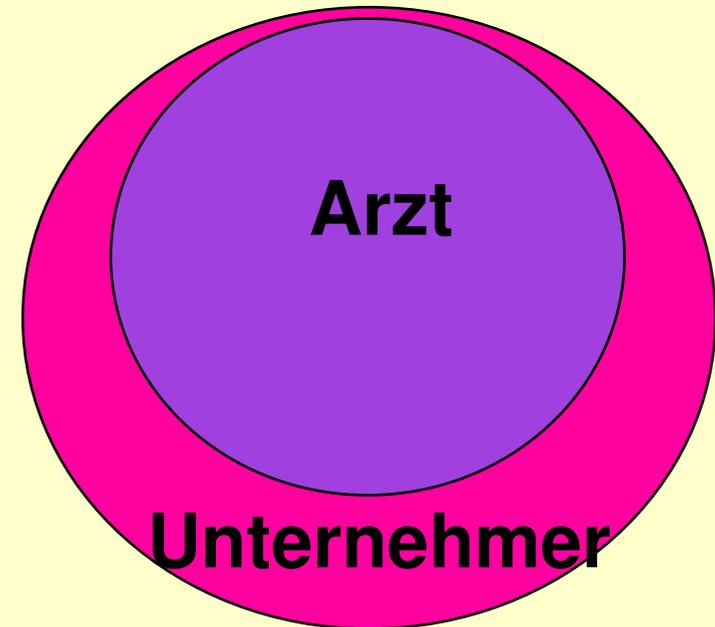
Die Ersatzpflicht besteht nur, wenn das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen und ihre Ursache im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung haben **oder** der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der **medizinischen Wissenschaft** entsprechenden **Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation** eingetreten ist.

## § 84 Gefährdungshaftung Verantwortlichkeiten-Anteile



**Label Use**

**versus**



**Off Label Use**

## Haftungsrechtliche Anforderungen an den Arzt

§ 76 Abs. 4 SGB V: Mit der Übernahme der Behandlung verpflichtet sich der Vertragsarzt den Versicherten gegenüber zur Sorgfalt nach den Vorschriften des **Bürgerlichen Gesetzbuches**.

### Aciclovir-Entscheidung:

**„Das AMG schränkt die therapeutische Freiheit des Arztes nicht ein“**

Beurteilung eines in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimittels als Standard in der Literatur, da Studien mit positiven Ergebnissen an großen Patientenzahlen vorlagen.

**Fazit: Der Vertragsarzt kann haftungsrechtlich zur Verordnung im Off-Label-Use verpflichtet sein.**

**- Das ist das Dilemma des (Vertrags-) Arztes -**

# Kritik an der Rechtsprechung zum Off-Label-Use

- Grundsätzliches Verbot des Off-Label-Use ist durch gesetzliche Regelungen („anerkannter Stand der medizinischen Wissenschaft“) nicht gedeckt.
- **Leistungsumfang der GKV würde so durch pharmazeutische Unternehmer bestimmt.**
- Der Bereich der **Pädiatrie** wird nur teilweise erfasst (nicht immer werden schwerwiegende Erkrankungen behandelt).

# Aktuelle medizinische Praxis

- Viele onkologische Therapiestandards weichen von der Zulassung ab.
- **Der Arzneieinsatz vieler Pädiater ist nicht durch Zulassungsinformation abgedeckt.**
- Die Therapiestandards einiger wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Einrichtungen weichen von der Zulassung ab.
- Es sind für Off-Label-Use keine gesicherten und validen Daten vorhanden.

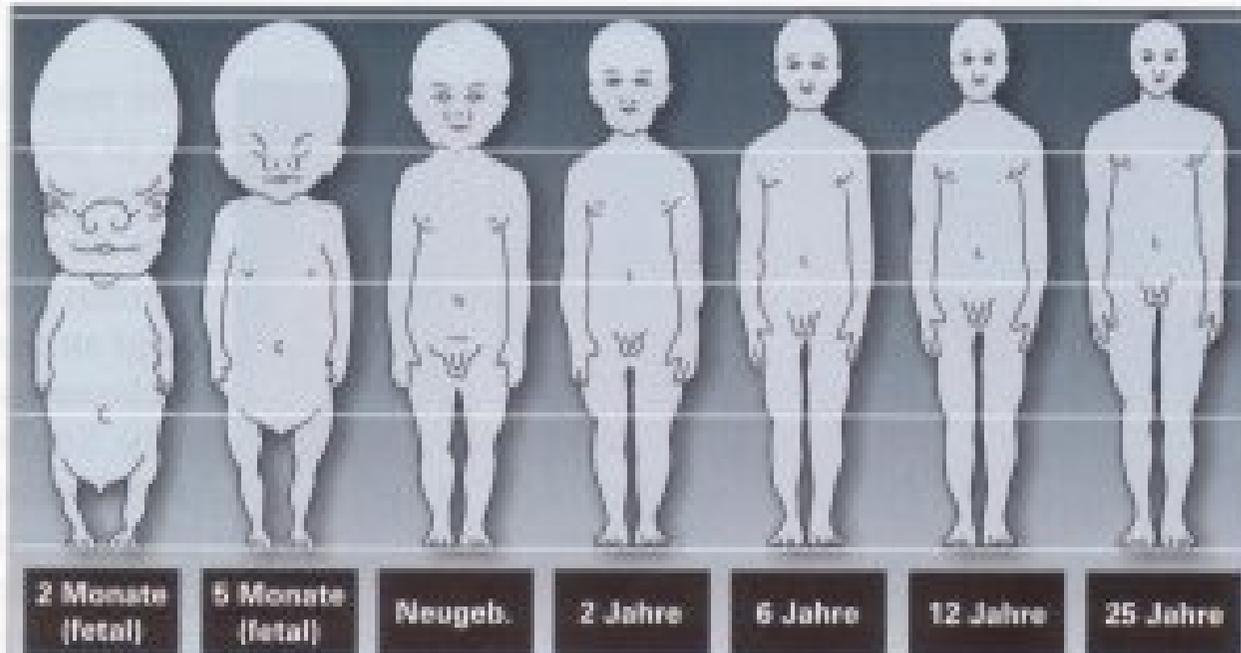
# Aktuelle medizinische Praxis

## Beispiel Pädiatrie

- **50 - 90 % aller Arzneimittel\* in der Pädiatrie werden abweichend von den in der Zulassung festgelegten Anwendungsbereichen eingesetzt.**
- **Für knapp 50 % aller Arzneimittel\* in der allgemeinmedizinischen Praxis bestehen keine adäquaten Hinweise zur Anwendung im Kindesalter.**
- **16 - 75 % (stationär) bzw. 13 - 33% (ambulant) der Verschreibungen\*\* erfolgen abweichend von den in der Zulassung festgelegten Anwendungsbereichen bzw. außerhalb einer Zulassung.**
- **Dies betraf 36 - 100% (stationär) bzw. 20 - 56% (ambulant) der Kinder\*\*.**

\*Commission Consultation final draft, 8.3.04; \*\*DMW 2002, 127, 2551

# Spezifische Probleme Pädiatrie



Während der menschlichen Entwicklung ändert sich nicht nur die Körperzusammensetzung gravierend, auch der Reifegrad der Organe muss bei Dosierung der Arzneimittel berücksichtigt werden.

Grafik: Ch. Böhler

# Off-Label-Use Aktivitäten in der Pädiatrie

- **International (teilweise bereits konkrete Maßnahmen, z.B. USA)**
- **Europäische Maßnahmen (Europäischer Rat, EU-Kommission: Regulation Draft 8.3.04)**
- **National (Einrichtung eines Expertengremiums\* beim BfArM durch das BMGS, Arbeitsgruppen von Wissenschaftlern und Verbänden)**

\*Pressemitteilung des BMGS vom 18.09.2002

## **Beispiel USA (Right of FDA\*): „Best Pharmaceuticals for Children Act\*\*“**

- **Verlängerung der Marktexklusivität\* für neue Produkte (oder bis 6 Monate Patentschutz\*)**
- **Schaffung einer Marktexklusivität für pädiatrischen Teilbereich\* („pediatric exclusivity / rule“ 1997/1998)**
- **Ausrichtung der existierenden Forschung\* auf pädiatrische Arzneimitteltherapie („request + money“)**
- **Zwang zur Durchführung und Einreichung entsprechender Studien in der Zulassung\***
- **Entwicklung kindgerechter Formulierungen\***
- **Durchführung von Studien zu pädiatrischen Fragestellungen\* („request + money“)**
- **Schaffung eines Forschungsfonds (200 Mio \$)**

**\*\*02/02 revised 02/04 expiring 10/07**

## **“List of Drugs for Which Pediatric Studies are Needed” (FDA/NIH Partnership)**

- Long, involved iterative process  
lead by Bill Rodriguez/George Giacoia
- Input obtained from Advisory Committee, FDA Divisions, NIH Divisions, AAP, USP, and Experts.
- List of 12 drugs published in Federal Register 1/21/03

**Azithromycin**

**Bumetanide**

**Dopamine**

**Heparin**

**Lorazepam**

**Rifampin**

**Baclofen**

**Dobutamine**

**Furosemide**

**Lithium**

**Nitroprusside**

**Spironolactone**

## Risiken von Off-Label-Use

- Vermindern der Forschungsanstrengungen der Arzneimittelindustrie
- Schädigung des Patienten durch wirkungslose oder sogar schädliche Therapie
- Verminderung der Qualität der Arzneimitteltherapie im Sinne der “evidence-based-medicine”
- Aushöhlung des durch das AMG implementierten Systems der Arzneimittelsicherheit
- Beeinträchtigung der Qualität wissenschaftlicher Information („publication bias“)
- Einschränkung der medizinischen Forschung

## Mögliche Folgen des Off-Label-Use

- **Unterdosierung**
- **Überdosierung**
- **Arzneimittelrisiken**
- **Nebenwirkungen**
- **Vorenthalten alternativer, wirksamer Therapieformen**
- **fehlender Einsatz in der Therapie**
- **keine systematische Prüfung des Gebrauchs (z.B. Wirksamkeit, Bioverfügbarkeit)**

# Qualität der „Off-Label“-Verordnungen

- **Studien in Deutschland: keine**
- **Studien im Ausland: marginal**
- **Theoretische Analysen: wenige**
- **Rechtsetzung durch Gerichtsverfahren**

## **Ziel :**

- **Vermeiden des Off-Label-Use**
- **Belegen jedes therapeutisch notwendigen Gebrauchs von Arzneimitteln mit wissenschaftlichem Material**
- **Prüfung durch Zulassungsbehörde**
- **Durchführung entsprechender Studien**
- **Entwicklung und Zulassung geeigneterer Produkte**

# Mögliche Hemmnisse

- **Kosten der Erarbeitung der Zulassungsunterlagen**
- **Fehlende Anreize (abgelaufene Schutzfristen, sichere Kostenerstattung)**
- **Lange Bearbeitungsdauer**
- **Probleme der Studiendurchführung (an Nichteinwilligungsfähigen)**

## Denkbare Lösung: Druck ???

- **Gesetzliche Maßnahmen**
  - Verhinderung des nichtbestimmungsgemäßen Gebrauchs
  - Zwang zur Indikationserweiterung
  - Zwang zum Antrag bei Neuzulassung
- **öffentliche Diskussion**
- **Entscheidungskommissionen**

## Politische Konsequenzen 1: Neue Regelung im GMG: § 35 b Abs. 3

- Für die Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und –bereiche, für die sie nach dem AMG nicht zugelassen sind, beruft das BMGS eine **Expertengruppe beim BfArM**.
- Deren Nutzenbewertung geht an den Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung.
- Die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers ist dafür erforderlich.

## Politische Konsequenzen 2:

Das Problem: Keine Empfehlung des  
Bundesausschusses gem. § 135 SGB V  
(BSG, U. v. 19.03.2002, B 1 KR 37/00 R)

Das Fazit: Die Expertenkommission kann nur  
kurzfristige (Zwischen-) Lösungsmöglichkeit  
sein.

## **Denkbare Lösung: Positive Anreize !!**

- **Förderung der Arzneimittelentwicklung neuer Stoffe in problematischen Anwendungsgebieten durch Stärkung der daraus resultierenden Eigentumsrechte mit exklusiven Vermarktungsrechten**
- **Förderung der Weiterentwicklung von Arzneimitteln mit bekannten Stoffen durch Generierung exklusiver Vermarktungsrechte oder neuer Schutzfristen für Produktunterlagen**
- **Finanzierung der Forschung zur Verbesserung der Arzneimittelanwendung aus einem gemeinsamen Fond der Pharmazeutischen Industrie (wie USA)**

**Danke für die Aufmerksamkeit !**