Wohin treibt der Off-Label-Use?

Vanessa Plate, Petra Nies, Dr. Christian Behles und Professor Dr. Harald G. Schweim, Bonn

Der Begriff des „Off-Label-Use" von Arzneimitteln ist in den einschlägigen deutschen Gesetzen und Verordnungen nicht definiert. Er stellt somit einen unbestimmten Rechtsbegriff dar, der auf verschiedene Weise ausgelegt wird. Auch in den Fachkreisen wird der Terminus „Off-Label-Use" unterschiedlich bestimmt und den unterschiedlichsten Formen von Arzneimittelanwendungen zugewiesen. Dies kann in der Praxis zu Fehlinformation, ungültigen informierten Einverständnissen von Patienten sowie Fehlinterpretation verfügbarer Handlungsempfehlungen und wissenschaftlicher Veröffentlichungen führen. Der Aufsatz soll veranschaulichen, welche Aspekte bei der notwendigen einheitlichen Begriffsbestimmung berücksichtigt werden sollten. Es soll gezeigt werden, wie die Rechtsprechung und Fachkreise das begriffliche Verständnis des Off-Label-Use beeinflusst haben.*

In Veröffentlichungen besteht ein mannigfaltiger Umgang mit dem Begriff „Off-Label-Use". Es bestehen unterschiedliche Definitionen in Urteilen und Stellungnahmen von Behörden, Verbänden und Experten. Die Begriffsbestimmungen unterscheiden sich darin, dass geringe oder auch erhebliche Abweichungen bei der Anwendung eines Arzneimittels von den informativen Texten (Gebrauchsinformation, Fachinformation, Etikettierung) als Off-Label-Use angesehen werden. Angehörige der Heilberufe haben in der Praxis bisweilen Schwierigkeiten, eine vorgesehene Arzneimittelanwendung im Hinblick auf einen möglichen Off-Label-Use richtig ein- und zuzuordnen. Deshalb besteht die Gefahr, dass falsche Annahmen gemacht bzw. Maßnahmen ergriffen werden und damit Haftungs-, Regress- und Retaxationsrisiken zunehmen. Die Annahme, dass nur indikationsübergreifende Anwendungen als Off-Label-Use zu verstehen sind, kann nicht nur zum Regress führen; verzichtet ein Arzt auf eine entsprechende Aufklärung könnte dies auf haftungsrechtlich relevante Weise auch die Legitimität der informierten Einwilligung des Patienten in Frage stellen. Daher ist es wichtig und notwendig, eine für Deutschland gültige Auslegung des Off-Label-Use vorzunehmen. In diesem Zusammenhang sollen deshalb zunächst die drei häufigsten Definitionen des Begriffes „Off-Label-Use" in der Rechtsprechung und in Aussagen und Stellungnahmen von Behörden, Verbänden oder Experten angewendet und verglichen werden.

Gesetzliche Begriffsbestimmung

Im Concept Paper on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by Children definiert die Europäische Zulassungsbehörde (EMEA) den Off-Label-Use als „nicht für diese Anwendung zugelassen". Im Arzneimittelgesetz selbst gibt es keine Definition des Off-Label-Use. Aus den §§ 35b und 35c des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) ergeben sich unterschiedliche Hinweise auf eine sozialrechtliche Definition des Begriffes „Off-Label-Use". Nach § 35b Abs. 2 SGB V beruft das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind. Diese Gremien werden auch als Off-Label-Expertengruppen bezeichnet, was dafür sprechen könnte, die Definition des Off-Label-Use auf die indikationsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln zu begrenzen. Auch wenn der Begriff als solcher im Gesetz vermieden wird, ergibt sich die Bezeichnung der Expertengruppen auch aus einem Erlass des BMG. Außerdem regelt § 35c SGB V den Anspruch der Versicherten auf Versorgung bei einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in klinischen Studien. Das Nähere, auch zu den Nachweisen und Informationspflichten, soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Arzneimittel-Richtlinien regeln. Nach dem Beschluss des G-BA vom 13. März 2008 zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neufassung[1] der Arzneimittel-Richtlinie ist die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels dann zulassungsüberschreitend, wenn sie eine Änderung der Zulassung dieses Arzneimittels begründet. Dies betrifft keine Arzneimittel in einer anderen Darreichungsform, wenn damit ein gegenüber dem zugelassenen Arzneimittel verändertes Prüfpräparat zum Einsatz kommt. Begründet wird diese Auffassung mit Verweis auf § 29 Abs. 2a Nr. 3 AMG, da mit der Änderung der Darreichungsform ein völlig neues Arzneimittel entsteht, das im Rahmen einer Neuzulassung aufgrund der fehlenden Qualitätskontrolle, der veränderten Wirksamkeit sowie der fehlenden Grundlage für eine ausreichende Arzneimittelsicherheit insgesamt neu bewertet werden muss. Für den G-BA steht deshalb die Anwendung eines Arzneimittels in einer mit der zugelassenen Darreichungsform nicht mehr vergleichbaren Darreichungsform der Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels gleich, welches nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum SGB V-konformen Off-Label-Use nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig ist. Deshalb hält es der G-BA für sachlich gerechtfertigt, neue Darreichungsformen, bei denen es sich nicht um eine Änderung einer mit der zugelassenen vergleichbaren Dar-

* Die Arbeit wurde durch das Projekt „Vergleichende Untersuchung des Off-label-, Unlicensed- und Compassionate-use in ausgewählten Industriestaaten", finanziert durch das Bundesministerium für Gesundheit, ermöglicht.
Die Autoren danken Frau Katarina Schirawski (Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Pharmazeutisches Institut) für die sorgfältige redaktionelle Überarbeitung des Textes. Frau Plate möchte der Deutschen Gesellschaft für Regulatorische Angelegenheiten für das Stipendium danken, welches Ihr die Promotion ermöglicht.

1 Richtlinienentwurf liegt als Teil der Neufassung der AMR (Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 13. März. 2008) vor und geht über die Indikationsüberschreitung hinaus

reichungsform nach § 29 Abs. 2a Nr. 3 AMG handelt, von dem Anwendungsbereich der zulassungsüberschreitenden Anwendung eines Arzneimittels i. S. d. § 35c S. 1 SGB V auszunehmen.[2]

Richterliche Definitionen

Das BSG hat in seiner Grundsatzentscheidung vom 19. März 2002 festgestellt, dass man sich in der medizinischen Diskussion weitgehend darüber einig ist, in bestimmten Versorgungsbereichen und bei einzelnen Krankheitsbildern auf einen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln nicht völlig verzichten zu können.[3] Eine eindeutige Definition der zulassungsüberschreitenden Anwendung eines Arzneimittels bzw. des Begriffs „Off-Label-Use" hat das BSG dabei nicht abgegeben. Verhandelt wurde allein die Frage der indikationsüberschreitenden Anwendung eines Arzneimittels hinsichtlich einer Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Begriffsbildungen von berufsständigen Organisationen, Pharmaverbänden, Behörden und Krankenversicherungen

Die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) bezeichnet den Off-Label-Use als „Anwendungen bereits etablierter Substanzen in neuen Anwendungsgebieten".[4] Die Bundesärztekammer hat den Begriff „Off-Label-Use" hingegen bisher nicht definiert. In seinem Positionspapier „Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen" beschreibt der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA), dass der Begriff „Off-Label-Use" im internationalen Sprachgebrauch allgemein die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bezeichnet, aber in der einschlägigen Fachliteratur keine einheitliche Definition dazu existiert. Der VFA verweist dabei auch darauf, dass verschiedene Formen des zulassungsüberschreitenden Einsatzes von Arzneimitteln bekannt sind, u.a. der „generische Off-Label-Use"[5]. Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) bezeichnet den Off-Label-Use als Einsatz außerhalb der zugelassenen Indikation(en).[6] Der Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH), der G-BA und BfArM beschränken den Off-Label Use auf „die Anwendung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen)" [7 8 9]. Das Paul Ehrlich Institut bezeichnet den Off-Label-Use ebenfalls als „Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen".[10] Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittel (BVL), zuständig für Tierarzneimittel, weist zwar darauf hin, dass insbesondere Nebenwirkungen unter Off-Label-Use gemeldet werden sollten, definiert den Off-Label-Use als solchen dabei jedoch nicht. Die Spitzenverbände der Krankenkassen (SpiK) zitieren die Definition des BSG Urteils vom 19. März 2002 zum Off-Label-Use und weisen zudem auf den Umfang einer Arzneimittelzulassung hin.[11]

Expertenmeinungen

In der Literatur herrscht über die Auslegung des Begriffs „Off-Label-Use" noch Uneinigkeit. Eine sehr enge Auslegung durch Übersetzung in „Verwendung außerhalb der informativen Texte" würde jede Verordnung eines bereits zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb der in den informativen Texten festgehaltenen Parameter als „Off-Label-Use" auffassen.

Informative Texte (Englisch: Label[12]) umfassen die
- Kennzeichnung nach § 10 AMG,
- Gebrauchsinformation nach § 11 AMG und
- Fachinformation nach § 11a AMG.

Der Interpretation stehen weiter gefasste Definitionen entgegen, wonach ein Off-Label-Use nur dann vorliegt, wenn ein Arzneimittel in einer Art und Weise eingesetzt wird, die nach § 29 Abs. 2a AMG eine Zustimmung durch die Zulassungsbehörde erfordert oder für die die Beantragung einer neuen Zulassung nach § 29 Abs. 3 AMG vorgesehen ist.[13]

Einer Zustimmungspflicht nach § 29 Abs. 2a AMG unterliegen Änderungen der Angaben nach §§ 10, 11 und 11a über
- die Dosierung,
- die Art oder Dauer der Anwendung,
- Anwendungsgebiete soweit keine Zufügung/Änderung neuer Therapiegebiete
- eine Einschränkung der Kontraindikationen oder
- Wechselwirkungen.

Eine Neuzulassung nach § 29 Abs. 3 AMG ist unter anderem bei
- einer über das bestehende Therapiegebiet hinausgehenden Änderung der Anwendungsgebiete
- einer Änderung in eine nicht vergleichbare Darreichungsform

notwendig.

2 G-BA: „Erläuterung zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) vom 13. März 2008", www.g-ba.de
3 Urteil vom 19. März 2002, Az.: B1 KR 37/00 R
4 ABDA: Arzneimittelinformation, Bewertungen aus der Praxis für die Praxis. Im Internet abrufbar unter www.abda.de/810.html
5 VFA-Positionspapier: Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen, Stand: 03/2007; www.vfa.de
6 Im Internet abrufbar unter www.bpi.de/UserFiles/File/bpi/publikationen/BPI-OrphanDrugs.pdf
7 G-BA: Fragen und Antworten zum Thema Off-Label-Use, Stand 12/2005, www.g-ba.de
8 BfArM: Die Expertengruppen Off-Label – Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs, www.bfarm.de
9 *Franken, A.:* Zwischen Haftung und Mitverantwortung Wo liegt die „Bestimmung" eines Arzneimittels? A&R, 2006, 156 ff.
10 Vgl. Pressinformation des PEi 16/2001, www.pei.de
11 Gemeinsame Hinweise zur rechtlichen Einordnung von Arzneimitteln in der Erprobung des MDS und der Spitzenverbände der Krankenkassen, www.gkv.info (Rundschreiben 2003)
12 Section 201 FD&C Act (21 U.S.C 321 (m)): The term „labelling" means all labels and other written, printed, or graphic matter (1) upon any article or any of its containers or wrappers, or (2) accompanying such article.
13 *Schroeder-Printzen, J./ Tadayon, A.:* Die Zulässigkeit des Off-label-use nach der Entscheidung des BSG vom 19. März 2002; SGb 12/2002; S. 664

Arzneimittel/Wirkstoff	Off-Label-Use	Zulassung
Sandoglobulin®	Behandlung einer primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose	Immunmodulation nur bei Guillain-Barré-Syndrom, Kawasaki Syndrom oder idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) bei einem hohen Blutungsrisiko [1]
Immunglobulin-Präparate	MS[2,3] oder HIV[4]	Substitutionstherapie (bei primären Immunmangelkrankheiten, bei Myelom oder chronisch lymphatischen Leukämie, bei Kindern mit angeborenem AIDS); Immunmodulation (bei Guillain-Barré-Syndrom, bei Kawasaki Syndrom oder ITP); Allogene Knochenmarkstransplantation; Virusprophylaxe (Masern) [5]
Genotropin® und Humatrope® (Somatropin)	Silver-Russell-Syndrom – bedingter Kleinwuchs oder idiopathischer Kleinwuchs[6,7,8]	Kleinwuchs infolge unzureichender endogener Wachstumshormon-Produktion sowie Kinder mit Kleinwuchs auf Grund eines Ullrich-Turner-Syndroms oder infolge einer chronischen Niereninsuffizienz[9,10]
Dopaminagonisten Cabergolin oder Pergolid	Restless Legs Syndrom[11,12,13,14,15,16,17]	Morbus Parkinson[18,19]

Abbildung 1: Diagnosen und Indikationen bei Off-Label-Use

1 Fachinformation Sandoglobulin®, Stand Oktober 2001
2 Landessozialgericht Berlin, Beschluss vom 11.09.2002, Az.: L 15 B 43/02 KR ER
3 Landessozialgericht Berlin, Urteil vom 2.04.2003, Az.: L 9 KR 70/00
4 Bayerisches Landessozialgericht, Urteil vom 2.03.2005, Az.: L 12 KA 107/03
5 Fachinformation Sandoglobulin®, Stand: Januar 2007
6 Landessozialgericht Sachsen-Anhalt, Urteil vom 10.12.2002, Az.: L 4 KR 36/99
7 Landessozialgericht Hamburg, Urteil vom 14.07.2004, Az.: L 1 KR 46/03
8 SG Hamburg, Urteil vom 14.04.2003, Az.: S 23 KR 871/02
9 Fachinformation Genotropin®, Stand Juni 2006
10 Fachinformation Humatrope®, Stand Oktober 2004
11 Landessozialgericht Hamburg, Urteil vom 30.03.2006, Az.: L 1 KR 115/04
12 Landessozialgericht NRW, Urteil vom 20.09.2005, Az.: L 5 KR 144/03
13 Landessozialgericht NRW, Urteil vom 20.09.2005, Az.: L 5 KR 171/04
14 Landessozialgericht Sachsen-Anhalt, Urteil vom 25.04.2006, Az.: L 4 KR 114/04
15 Bundessozialgericht, Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 27/05 R
16 Bundessozialgericht, Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 15/06 R
17 Bundessozialgericht, Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 14/06 R
18 Fachinformation Cabaseril®, Stand Juni 2005
19 Fachinformation Parkotil®, Stand Juli 2004

Es gibt Autoren, die nur dann von einem Off-Label-Use sprechen, wenn die vorgesehene Anwendung des Arzneimittels einer Neuzulassung bedürfen würde.[14]

Zusammenfassend wird ein „Off-Label-Use" entweder als
- beschriftungsüberschreitender (bei wörtlicher Übersetzung) oder als
- zulassungsüberschreitender (nach Darstellung der ABDA, des BAH, G-BA, BfArM, PEI) oder auch als
- indikationsüberschreitender Arzneimittelgebrauch (nach Auslegung des VFA, BPI, SpiK)

definiert.

Medizinrechtliche Ansätze sehen häufig sowohl einen sozialrechtlichen Off-Label-Use auf der Grundlage der Verordnungsfähigkeit nach SGB V als auch einen arzneimittelrechtlichen Off-Label-Use, der auf der ärztlichen Therapiefreiheit beruht. Die Diskussionen um die Anwendung von Bevacizumab haben gezeigt, dass die Frage der Arzneimittelsicherheit bzw. Unbedenklichkeit eines Arzneimittels, welche durch das Verfahren der Arzneimittelzulassung gewährleistet werden soll, als Prämisse für die Erstattungsfähigkeit nach SGB V in den Hintergrund rückt. Werden arzneimittelrechtliche Kriterien im Hinblick auf die Verordnungsfähigkeit teurer Pharmakotherapien hinzugezogen, sollten diese bei einem gegebenenfalls auch kostengünstigeren Off-Label-Use nicht vernachlässigt werden.

Begriffseinteilung

Die bestehenden Auslegungen sollen dargestellt und weitergehende Unterteilungen für den Off-Label-Use hinsichtlich der Indikations-, Alters-, Dosierungs-, Applikationsweg- sowie Gegenanzeigenüberschreitung etc. vorgenommen werden. Ausgehend von der Definition als zulassungsüberschreitende Arzneimittelanwendung werden im Folgenden mögliche Bestimmungen für den Begriff des „Off-Label-Use" anhand dieser und weiterer Beispiele dargestellt:

Indikationsüberschreitende Anwendung

Eine Auslegung des Begriffes fasst nur „die Anwendung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb der unter ‚Anwendungsgebiete' festgehaltenen Parameter"[15] als einen „Off-Label-Use" auf. Hierunter fällt beispielsweise die Therapie mit einem Zytostatikum bei einer anderen als der zugelassenen Tumorentität, in der Monotherapie anstelle der zugelassenen adjuvanten Therapie oder im Einsatz bei einem nicht von der Zulassung erfassten Tumor-

14 *Dierks, C.* : Gesetzliche Rahmenbedingungen und die Leistungsgrenzen der GKV für die Arzneimitteltherapie, in: Gerd Glaeske, Christian Dierks (Hrsg.) : Off-Label-Use Weichenstellung nach dem BSG Urteil 2002, München, S. 56

15 *Nies, P*: Auswirkungen des Off-Label-, Unlicensed- und Compassionate-Use auf das System der Arzneimittelzulassung sowie auf die Qualität der Arzneimitteltherapie und –Versorgung. Exposé zur Erstellung einer Doktorarbeit am Lehrstuhl für Drug Regulatory Affairs. Februar 2006.

stadium. Frühere Überlegungen, die Abgrenzung für eine neue Indikation hinsichtlich einer Änderungsanzeige oder Neuzulassung anhand der dritten Stelle des ATC-Codes festzulegen, sind – auch wenn sie anschaulich sind – aufgrund der unvereinbaren Festsetzung der ATC-Codes abzulehnen.

Anlass für die Begriffsbestimmung der indikationsüberschreitenden Anwendung war u.a. das o.g. Urteil des BSG vom 19. März 2002, in dem Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Anwendungsbereichen, für die sie nicht zugelassen sind, zu Lasten der GKV festgelegt wurden. Die oben stehende Tabelle veranschaulicht, welche Diagnosestellungen im Vergleich zu welcher Indikation als Off-Label-Use betrachtet wurden.

Abweichende Art der Anwendung

Wir haben drei verschiedene Formen der Anwendungsüberschreitung identifiziert und abgrenzt. Ist das Arzneimittel für die örtlich begrenzte Applikation zugelassen und die dortige Wirksamkeit untersucht und wird es in den gesamten Körper eingebracht und dort wirksam, haben wir dies als abweichende Applikationsart bezeichnet. Bei anderen Applikationsmethoden ist der Applikationsort unverändert, während bei einem neuen Applikationsweg ein anderer Applikationsort gewählt wird. Dabei muss die Applikationsart nicht unterschiedlich sein: Avastin® wird in der Therapie der feuchten AMD lokal bei neuem Applikationsweg wirksam, während Proleukin® inhalativ nach wie vor systemisch wirksam wird.

Tabelle 1: Unterschiedliche Formen der Applikation eines Arzneimittels

Applikationsform		Beispiel
Applikationsart	lokal statt systemisch	Avastin® intravitreal
		Cytotec® intrauterinal
Applikationsmethode	rektal entgegengesetzt	umgekehrt applizierte Suppositorien
Applikationsweg	intravitreal statt i.v.	Avastin®
	inhalativ statt i.v.	Proleukin/Proleukin S®[1,2]

1 Fachinformation Proleukin®, Stand März 2003
2 Fachinformation Proleukin S®, Stand März 2003

Wie bereits beschrieben betrachteten verschiedene Sozialgerichte für die zulassungsüberschreitende Anwendung Interleukin2-haltiger Arzneimittel zur Inhalation statt zur intravenösen bzw. subkutanen Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms die vom Bundessozialgericht formulierten Voraussetzungen für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use als grundlegend.[16] In diesen Fällen wurde jeweils ein nicht zugelassener Applikationsweg als Off-Label-Use bezeichnet. Dabei handelt es sich nicht um einen indikationsüberschreitenden Off-Label-Use, sondern (nur) um eine Form des zulassungsüberschreitenden Off-Label-Use. Bei der Anwendung des rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörpers Bevacizumab zur indikationsüberschreitenden Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration (AMD) erfolgt eine Herstellung einer intrakameralen/-vitrealen Injektion fixer Dosis. Diese Rezeptur besitzt ihrerseits keine informativen Texte und somit kein zugelassenes Indikationsgebiet. Der Einsatz aus Avastin® hergestellter Bevacizumab-haltiger Rezepturen bei feuchter AMD ist – wird die wörtliche Übersetzung angewendet – folglich nicht zwingend als Off-Label-Use zu verstehen. Dennoch wird in den Fachkreisen „Avastin® bei feuchter AMD" als Off-Label-Use bezeichnet.

16 SG Niedersachsen-Bremen, Beschluss vom 5. Juni 2002, AZ.: L 4 KR 33/02 ER; SG Dresden, Urteil vom 6. Juli 2005, AZ.: S 11 KA 829/02.

Populationsabweichender Off-Label-Use

Der Einsatz eines Arzneimittels bei der zugelassenen Erkrankung, aber bei anderen als in der Fachinformation vorgesehenen Altersgruppen oder beim anderen Geschlecht wird in der Literatur ebenfalls als Off-Label-Use bezeichnet.

Tabelle 2: Populationsüberschreitender Off-Label-Use

Qualität	Präparat	Zugelassen zur Behandlung von	Off-Label-Use bei
Geschlecht	Duloxetin	Frauen	Männern
	Lotronex	Frauen	Männern
	Sildenafil	Männern	Frauen
Alter	Sildenafil[1]	Erwachsenen	Kindern
	Methylphenidat	Kindern	Erwachsenen

1 BVHK: Aus der Rechtsprechung 2005. Im Internet abrufbar unter der URL: http://www.bvhk.de/dokument_8.33.583.html Abrufdatum: 21.05.2008

Lotronex (Alosetron, 5-HT 3 Rezeptor Antagonist) ist in den USA als Arzneimittel zur Behandlung des Reizdarmsyndroms bei der Frau zugelassen, wird jedoch auch bei Männern Off-Label angewandt.[17] Auch Pro familia berichtet in ihrem Familienplanungs-Rundbrief über die Anwendung von Sildenafil und Testosteron bei Frauen.[18] So würde „in Fachmedien und auf Fortbildungen die (Off-Label) Behandlung von sexuellen Funktionsstörungen durch Sildenafil bei bestimmten Gruppen von Frauen empfohlen" und auch Testosteron würde „in den USA bereits off-label bei sexueller Lustlosigkeit verschrieben, überwiegend bei postmenopausalen Frauen". Seit Juli 2006 ist jedoch ein Testosteron-haltiges Pflaster in Europa für „die Behandlung von Störungen, die mit einem Mangel oder Verlust von sexuellem Verlangen verbunden sind (Störung mit verminderter sexueller Appetenz, hypoactive sexual desire disorder, HSDD) bei Frauen nach beidseitiger Oophorektomie und Hysterektomie (chirurgisch bedingte Menopause), die eine begleitende Estrogen-Therapie erhalten",

17 *Appleby, J:* ‚Off-Label' drugs denied to patients in Medicare D. USA today. Im Internet abrufbar unter www.usatoday.com/money/industries/health/2007-08-01-medicare-drugs_N.htm, Abrufdatum: 3. August 2007
18 Pro familia: Familienplanungs-Rundbrief, Ausgabe November 2006 Nr. 3, www.profamilia.de

zugelassen.[19] Gegenwärtig kann nicht mehr generell von einem Off-Label-Use Testosteron-haltiger transdermaler Systeme gesprochen werden.

In der ambulanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen in Baden-Württemberg stellen bis zu 13,2 % der Verordnungen einen Off-Label-Use für den Altersbereich dar.[20] 16,8 % der Off-Label-Verordnungen, die *Bücheler et al* fanden, ignorierten die Hinweise des Herstellers für die betreffende Altersgruppe. In einer anderen Studie von *Knöppel et al* konnte gezeigt werden, dass 30 % der dort gefundenen Off-Label-Verordnungen außerhalb des Altersbereichs erfolgten.[21]

Um den Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Kindern einzuschränken, hat auch die EU im Dezember 2006 eine Verordnung erlassen, die das Ziel verfolgt, die Entwicklung und Zugänglichkeit von Kinderarzneimitteln zu erleichtern und zu gewährleisten, dass die zur Behandlung von Kindern verwendeten Arzneimittel im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt und genehmigt werden. Außerdem sollen mit der Verordnung die verfügbaren Informationen über die Verwendung von Arzneimitteln bei den verschiedenen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen verbessert werden.[22]

Mit dem entgegengesetzten Fall der Verwendung eines für Kinder und Jugendliche zugelassenen Arzneimittels bei Erwachsenen hat der G-BA die Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie mit der Bewertung einer solchen Fragestellung hinsichtlich einer Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) im Erwachsenenalter mit Methylphenidat beauftragt.[23] Beschränkt sich das Anwendungsgebiet eines Arzneimittels ausdrücklich auf Kinder oder Erwachsene, ist die Anwendung in einer anderen Altersgruppe aber wahrscheinlich als indikationsüberschreitend anzusehen. Werden die Zielpatienten nicht im Indikationstext festgelegt, würde es sich nicht um eine Indikationsüberschreitung und somit nach der Definition nicht um einen Off-Label-Use handeln. Die Anwendung von Arzneimitteln, die nicht ausdrücklich für Kinder vorgesehen sind, wird in der Pädiatrie jedoch übereinstimmend als Off-Label-Use bezeichnet. Demnach wäre die Auslegung des Begriffs „Off-Label-Use" als Zulassungsüberschreitung zutreffender.

Anwendung außerhalb der empfohlenen Dauer der Anwendung bzw. Dosierung

Neben der indikationsüberschreitenden und der populationsabweichenden Anwendung von Arzneimitteln stellt der Einsatz außerhalb der zugelassenen Dosierung eine weitere Form des Off-Label-Use dar.

Tabelle 3: Über- oder Unterschreitung von Dosierung und Behandlungsdauer

Dosierung	Beispiel	Präparat
Intervall	täglich	Terbinafin
	Orale Kontrazeptiva im Langzyklus	Valette®
Dosisunterschreitung	800 mg statt 2400 mg bei chronischem Schmerz	Ibuprofen
Dosisüberschreitung	Dosisüberschreitungen	Terfenadin
Dauer der Verabreichung	<6 Wochen	Dona®

Ein Beispiel hierfür ist z.B. die Anwendung einiger Kontrazeptiva im Langzyklus. Die Firma Jenapharm berichtet, dass „sechs Prozent der Frauen, die Valette® [...] einnehmen, den Langzyklus" praktizieren.[24] Dabei erfolgt statt des zugelassenen Dosierungsregimes mit einer monatlichen Einnahmepause[25] eine pausenlose Einnahme der Einphasen-Mikropille über neun, zwölf oder mehr Wochen. Der Langzyklus ist als eine Form des Off-Label-Use betrachtet worden.[26] Bestünde ein Off-Label-Use nur, wenn ein Arzneimittel indikationsüberschreitend angewandt wird, dann wäre die Anwendung einiger Kontrazeptiva im Langzyklus kein Off-Label-Use. Bezeichnen wir also den Langzyklus als Off-Label-Use, dann trifft die Definition als zulassungsübergreifende Anwendung zu.[27]

Anwendung trotz bestehender Kontraindikationen

Tabelle 4: Gegenanzeigen und Interaktionen

Arzneimittel	Gegenanzeige
Dobutamin	Stressechokardiographie[1]
Fenfluramin und Phentermin[2,3]	Kombination
Cerivastatin und Gemfibrozil	Kombination
Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon	Kombination

1 *Nixdorff, U.:* Stellungnahme zur Mitteilung der „Kontraindikation von Dobutamin im Rahmen der Stressechokardiographie Herz 27 · 2002 · Nr. 7
2 Curfman G: Diet pills redux. NEJM Nr. 9 Vol. 337:629-630. 28. August 1997.
3 Eugene et al: Fatal Pulmonary Hypertension associated with short-term use of femfluramine and phentermine. NEJM 28. August 1997. p 602ff

19 Fachinformation Intrinsa®, Stand August 2006
20 *Bücheler, R. et al.:* „Off-label" Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen, Deutsche Medizinische Wochenschrift 2002; Ausgabe 127, Seite 2551–2557
21 *Köppel, C. et al:* Anwendung von Medikamenten außerhalb der oder ohne Zulassung. Monatsschr Kinderheilkd. 2000. 148:904-908
22 Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004
23 Beschluss des G-BA zur Erteilung von Aufträgen zur Erstellung von Bewertungen an die Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V vom 21. Februar 2006, www.g-ba.de
24 Jenapharm: 19. März 2004: Neues Periodensystem mit Valette®, www.jenapharm.de
25 Fachinformation Valette®, Stand April 2006
26 *Sandmaier, C*: Langzyklus Verhütung ohne Pause. PZ 2005, 13. www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/pza/2005-13/pharm2.htm
27 *Rabe, T./ Brucker, C.:* Gem. Stellungn. D. DGGEF in Zus. M.d. Berufsverband der Frauenärzte e.V.: Empfängnisverhütung – Familienplanung in Deutschland. J. Reproduktionsmed. Endokrinol. 2004; 1 (3), 202-221

Tabelle 5: Klassifikation des „Off-Label-Use"

Auslegung	AMG	Unterteilung		Beispiele
eingeschränkte Interpretation	§ 29 Abs. 3 Nr. 3 Erweiterung der Anwendungsgebiete über das bestehende Therapiegebiet hinaus	Art der Erkrankung		Immunglobuline bei MS
				Somatropin bei idiopathischem Kleinwuchs
				Cabergolin bei RLS
		Patientengruppe	Alter	Off-Label-Use in der Pädiatrie
				Methylphenidat bei ADHS im Erwachsenenalter
			Geschlecht	Sildenafil bei Frauen
				Testosteron bei Frauen
Weiter gefasste Definition	§ 29 Abs. 2a Nr. 1 Anwendungsgebiet im gleichen Therapiegebiet	Subtyp der Erkrankung		Einsatz von Wachstumshormon-Präparaten bei nicht zugelassenen Formen des Kleinwuchses
	§ 29 Abs. 2a Nr. 1 Dosierung	Dosierungsintervall		Kontrazeptiva im Langzyklus
		Dosis		Dosisüberschreitungen bei Terfenadin
	§ 29 Abs. 2a Nr. 1 Art oder Dauer der Anwendung	Applikationsart		Inhalatives IL-2 bei Nierenzellkarzinom
		Dauer der Anwendung		Abführ- und Schlafmittel in der Dauermedikation
	§ 29 Abs. 2a Nr. 1 Gegenanzeigen	Kontraindikation		Dobutamin bei Stressechokardiographie

Die Anwendung von Arzneimitteln trotz bestehender Kontraindikationen findet besonders bei einem auftretenden Schaden ins Licht der Öffentlichkeit. Der Off-Label-Use unter Verstoß gegen eine Kontraindikation kann als besonders schwerwiegend betrachtet werden, da der haftende pharmazeutische Unternehmer die Anwendung bei diesen Patientenmerkmalen ausdrücklich ausgeschlossen hat. Hinsichtlich ‚Wechselwirkungen' wurde der Cholesterinsenker Lipobay® 2001 u.a. deswegen vom Markt genommen, weil aufgrund der Nichtbeachtung von Kontraindikationen in erhöhtem Maße Nebenwirkungen auftraten. So schien insbesondere die Kombinationstherapie von Cerivastatin (Lipobay®) mit Gemfibrozil, einem Lipidsenker aus der Familie der Fibrate, zu vermehrten Meldungen von Muskelschwäche zu führen.[28]

Horen et al.[29] unterteilten den pädiatrischen Off-Label-Use bereits u.a. in Verstöße gegen Kontraindikationen. Anwendung entgegen Gegenanzeigen oder Interaktionen sind keine Indikationsüberschreitungen, die Definition des zulassungsüberschreitenden Off-Label-Use würde zutreffen.

Weitere Abgrenzungen: Generischer Off-Label-Use

Nach Definition des VFA betrifft der generische Off-Label-Use solche Generika, die eine engere Zulassung als das Originalpräparat haben und in einigen Indikationen somit außerhalb ihrer Zulassung eingesetzt werden. Grund hierfür sind unterlagengeschützte Zulassungserweiterungen für das Originalpräparat. Nach § 24 Satz 3 AMG ist die Verwendung von Unterlagen eines Vorantragstellers (Bezugnehmende Zulassung) ohne Zustimmung des Vorantragstellers erst möglich, wenn „die erstmalige Zulassung des Arzneimittels in einem Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaften länger als 10 Jahre zurückliegt." Dies gilt auch für nachträgliche Zulassungserweiterungen nach § 29 Abs. 2a AMG.

Der Deutsche Generika Verband schlägt in seiner Stellungnahme zur 14. AMG Novelle vor § 29 Abs. 2a AMG so zu ändern, dass nur Indikationserweiterungen mit bedeutendem klinischen Nutzen für Generika nicht direkt übernommen werden können[30].

Nach der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern (KVB) nutzen Originalanbieter von patentfreien Substanzen den Unterschied im Zulassungsumfang im Marketing dazu „einen Off-Label-Use beim Einsatz von Generika in dieser neuen Indikation zu implizieren" und führen in diesem Zusammenhang auch die fehlende Haftung des Generikaherstellers an.[31] Die KVB zitiert in diesem Zusammenhang die Auffassung von *Dierks*, wonach in diesen Fällen kein Off-Label-Use besteht, auch wenn die Indikation bei einem Generikum nicht eigens aufgeführt ist, aber der Wirkstoff bereits in dieser Indikation in Deutschland zugelassen ist. Auch das Produkthaftungsrecht greift demnach für den Anbieter des Generikums, wenn dieser die Indikation nicht explizit als Kontraindikation aufführt oder von der Verwendung des Arzneimittels in dieser Indikation abrät.

Ein prominentes Beispiel für einen generischen Off-Label-Use ist die Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zur Eradikation des Helicobacter pylori. Bei der Tri-

28 *Zylka-Menhorn*. Bayer/Lipobay: Ringen um die Arzneimittelsicherheit, Deutsches Ärzteblatt 1998/33, A-2076 / B-1760 / C-1656

29 *Horen et al:* Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. 2002 Blackwell Science Ltd Br J Clin. Pharmacol, 54 665-670

30 Deutscher Generika Verband: „Stellungnahme zur Anhörung des Ausschusses für Gesundheit und Soziale Sicherung des Deutschen Bundestages zum Entwurf eines Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes", Bundestags-Drucksache 15/5316, Berlin, 4. Mai 2005

31 Kassenärztliche Vereinigung Bayern; „Arzneimittel im Fokus"; Ausgabe 1 / 2005

peltherapie werden dabei ein Protonenpumpinhibitoren, Clarithromycin und Metronidazol oder Amoxicillin über sieben Tage gegeben.[32] Die ersten PPI Originalpräparate, wie z. B. Antra MUPS 20mg[33], sind hierfür seit 1999 zugelassen.[34] Die Standarddosis von 20 mg Omeprazol z. B. von der Firma Ratiopharm ist hingegen derzeit zugelassen bei Ulcus duodeni und ventriculi, bei Zollinger-Ellison-Syndrom, Refluxösophagitis, schwerer Refluxösophagitis bei Kindern über zwei Jahren und zur Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis, zur Behandlung und Rezidivprophylaxe von gastroduodenalen Ulzera, die durch die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika bedingt sind, und zur symptomatischen Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit.[35]

Tabelle 6: „fehlende" Indikationen bei Generika

Original-präparat	Indikation des Originals	Präparat ohne Indikation
Antra MUPS 20 mg	Eradikation des Helicobacter pylori	Omeprazol 20 mg Ratiopharm
Beloc ZOK®	Migräne	Metoprolol NOK Sandoz 95 mg
Concor	Herzinsuffizienz	Concor COR
Voltaren Emulgel	rheumat. Erkrank. d. Weichteile	Voltaren Schmerzgel

Exkurs: Ursachen des generischen Off-Label-Use

Generischer Off-Label-Use entsteht u.a. computergestützt, wenn keine Indikationen bei der Suche nach kostengünstigeren, äquivalenten Präparaten berücksichtigt werden. Dabei ergeben sich erhebliche Unterschiede von Software zu Software: Bei einer Aut-idem Suche mit zwei Apothekensoftware-Produkten wird gleichzeitig nach Wirkstoff und Indikation, per ABDATA bzw. ATC-Code bis zur Stufe 5 gesucht.[36]

Bei einer Beloc ZOK® (zugelassen in mehreren Indikationen)-Verordnung, suchen die Programme sowohl nach Metoprolol, als auch nach allen ATC-Codes. Nur solche Arzneimittel werden als Ergebnisse angezeigt, die alle Eigenschaften erfüllen: Metoprolol-Präparate mit denselben Indikationen oder weiteren Anwendungsgebieten. Die Apothekensoftware hebt Präparate mit weniger oder anderen Indikationen farblich ab. Eine von uns untersuchte Praxissoftware im Vergleich: Metoprolol NOK Sandoz 95 mg ist laut den Angaben der Fachinformation *nur* zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassen. Wählt man Beloc Zok 95 mg (u.a. zugelassen zur Prophylaxe von Migräne) mit der Praxissoftware, wird auch Metoprolol NOK Sandoz 95 mg angezeigt. Hat der Arzt beabsichtigt, eine Prophylaxe von Migräne zu beginnen, erfolgt die Verordnung bzw. Off-Label-Abgabe von Metoprolol NOK Sandoz 95 mg. Es kann nach der Auffassung zu haftungsrechtlich voraussichtlich unerheblichen[37], aber wettbewerbsrechtlich aufschlussreichen generischen Off-Label-Use kommen.

Wie eine Studie über den Einfluss von Praxisbesuchen auf das Verschreibungsverhalten von Ärzten bzgl. Gabapentin zeigen konnte, kann auch die Information durch Pharmareferenten Ursache für einen Off-Label-Use sein. Die vermittelten Botschaften enthielten in 38 % der Fälle Hinweise auf nicht zugelassene Anwendungen. In 23 % der Besuche thematisierten Pharmareferenten primär nur nicht zugelassene Anwendungen. 16 % der Hauptbotschaften von Pharmareferenten, die Ärzte wiedergaben, enthielten Botschaften zu zugelassenen sowie nicht zugelassenen Anwendungen. Der Informationswert der Besuche der Pharmareferenten wurde durch die Ärzte insgesamt als hoch eingestuft, wobei der Wert der Botschaften hinsichtlich nicht zugelassener Anwendung geringfügig niedriger eingestuft wurde (nicht signifikant). Die Ärzte meldeten etwa in gleichem Maß zunehmende Verordnungen für nicht zugelassene Anwendungen.[38] Inwiefern für Generika im Arztgespräch Anwendungen beworben werden, für die das Originalpräparat, nicht aber das zur Rede stehende generische Arzneimittel zugelassen ist, wurde bisher nicht untersucht.

Zusammenfassend können mögliche Ursachen für den generischen Off-Label-Use sowohl die eingesetzte Software als auch Arzneimittelinformation sein.

Off-Label-Use aus Wettbewerbs- bzw. Marketinggründen

Ein Off-Label-Use aus Wettbewerbs- bzw. Marketinggründen ist vorstellbar, wenn z.B. Arzneimittel in verschiedenen Indikationen separat voneinander zugelassen werden. Beispiele sind die Diclofenc-haltigen Topika Voltaren Schmerzgel und Voltaren Emulgel oder die Bisoprololhaltigen Arzneimittel Concor und Concor COR bei gleicher Wirkstärke. Das Präparat Voltaren Emulgel ist zugelassen bei Thrombophlebitis superficialis (Entzündung oberflächlicher Venen)[39]. Voltaren Schmerzgel ist nicht in dieser Indikation zugelassen.[40] Bei Anwendung des Schmerzgels im nicht zugelassenen Therapiegebiet würde somit theoretisch keine Produkthaftung bestehen. Da jedoch der Gebrauch medizinisch anerkannt und bestimmungsgemäß ist (da unter anderem Namen zugelassen), läge im Schadensfall die Verantwortung voraussichtlich beim pharmazeutischen Unternehmer. Da sich die Präparate in ihrer Erstattungsfähigkeit unterscheiden, sind Off-Label-Verordnungen vor diesem Hintergrund denkbar.

Arzneimittelfehlgebrauch

„Fehlgebrauch" meint, im Unterschied zum Missbrauch, die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft nicht

32 Leitlinie der der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zu „Diagnostik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion", Zeitschrift für Gastroenterologie 1996, Nummer 34, Seite 392 – 401
33 Fachinformation Antra MUPS 20 mg, Stand: August 2006
34 ÄP Special 1999/14
35 Fachinformation Omeprazol ratiopharm NT, Stand Juli 2005
36 Persönliche Mitteilung von Tessa Heijmans, Pharmatechnik, 6. November 2006
37 KVB: Arzneimittel im Fokus. Ausgabe 1/2005. S. 3.
38 *Steinman, M. .A et al:* Characteristics and impact of drug detailing for Gabapentin. PLoS Med 4(4): e134 doi:10.1371/journal. Pmed.0040134
39 Fachinformation Voltaren Emulgel, Stand Mai 2006
40 Fachinformation Voltaren Schmerzgel, Stand: Mai 2006

vertretbare Anwendung eines Arzneimittels durch Arzt, Zahnarzt und Tierarzt. Off-Label-Use muss gegen Fehlanwendungen, die unbeabsichtigt erfolgen, abgegrenzt werden. Beta-2-Sympathomimetika und Chromoglycinsäure-Kombinationen, die akut angewandt werden in Unkenntnis, dass Chromoglycinsäure über einen längeren Zeitraum angewandt werden muss, um die Mastzellen dauerhaft zu stabilisieren und Beta-2-Sympathomimetika bei akuten Atembeschwerden wirken, ist ein Beispiel für einen Fehlgebrauch. Die Anwendung erfolgt unter falschen Annahmen; die Datenlage kann bisher keine unmittelbare Wirksamkeit belegen, so dass die die kurzfristige Anwendung nicht gerechtfertigt ist.

Arzneimittelmissbrauch

Die Anwendung von Nikotininhalatoren aus anderen Gründen als der Raucherentwöhnung bzw. bei anhaltendem Zigarettenkonsum[41] oder die Anwendung von Wachstumshormonen bei Personen mit normaler Hormonausscheidung[42,43] sind Zulassungsüberschreitungen ohne kurative Absicht. Verstöße gegen die Hinweise unter ‚Wechselwirkungen', die gewollt missbräuchlich herbeigeführt werden, wie im Falle der Kombination des Appetitzügelnden Fenfluramins mit Phentermin[44,45,46] sind vom Off-Label-Use abzugrenzen, obwohl sie gleichfalls in die bisher beschriebenen Kategorien eingestuft werden könnten. Arzneimittelmissbrauch wird betrieben um eine Sucht durch Konsum einer Substanz zu stillen, wohingegen beim Off-Label-Use die Heilung, Linderung, Verhütung oder Erkennung von Krankheiten die Absicht der Arzneimittelanwendung darstellt.

Anwendungsüberschreitungen bei Doping dienen weiter der Leistungssteigerung im Sport. Der Begriff Missbrauch ist in Artikel 29b Buchstabe f der Richtlinie 75/318/EWG, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2000/38/EG (s. unter EU 51a), wie folgt definiert: „Missbrauch eines Arzneimittels ist die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Verwendung von Arzneimitteln mit körperlichen oder psychologischen Schäden als Folge." Damit eine klare Abgrenzung auch z.B. zur Anwendungsüberschreitung bei Doping, Miss- oder Fehlgebrauch besteht und zukünftige Regelungen für den wissenschaftlich begründeten Einsatz von Medikamenten außerhalb Ihrer Zulassung präzisiert werden können, sollte die Definition des Begriffs Off-Label-Use dahingehend erweitert werden, dass die Absicht der Krankenbehandlung mit einzubeziehen ist.

Es ist eine Abgrenzung zu Missbrauch, Über-/Noncompliance oder Unkenntnis der Anwendungsdauer zu treffen: Off-Label-Use ist eine beabsichtigte andersartige Anwendung zur Linderung, Heilung oder Vorbeugung einer Erkrankung. Ist die kontraindizierte Daueranwendung von Abführmittel bei der chronischen Schmerztherapie mit Opioiden notwendig und dient sie der Linderung einer Obstipation, dann sollte sie dem Off-Label-Use zugeordnet werden. Dagegen steht beim Missbrauch von Abführmitteln, z.B. zur Gewichtsreduktion, keine Erkrankung im Vordergrund, so dass der Begriff des Off-Label-Use nicht anwendbar ist.

Definitionen über Häufigkeiten und Relevanz

Unbestimmte Rechtsbegriffe in Gesetzen können Vollziehungsprobleme verursachen[47]. Off-Label-Use ist ein solcher unbestimmter Rechtsbegriff. Dabei ist der Off-Label-Use von Arzneimitteln Thema einer Vielzahl von Veröffentlichungen und wissenschaftlichen Veranstaltungen, ohne dass sich bislang national oder international eine einheitliche Definition dieses Begriffes durchgesetzt hätte. Andererseits besteht jedoch aufgrund der Problematik in der Arzneimittelinformation von Ärzten und Apothekern und in der internationalen Fachliteratur ein dringender Bedarf nach einem Konsensverständnis des Begriffs. Bei einer Definition muss berücksichtigt werden, wie umfassend der Off-Label-Use zurzeit verstanden wird. Bisher sind zunächst folgende Formen des Off-Label-Use beschrieben:

- Indikationsbezogener
- Populationsbezogener
- Dosierungsbezogener
- Applikationsbezogener
- Gegenanzeigenbezogener und
- Generischer Off-Label-Use.

Solche Abweichungen im Bereich der Arzneimittelanwendung stellen zwar arzneimittelrechtlich zustimmungs- oder neuzulassungspflichtige Änderungen dar und sind somit durch bindende Vorschriften gesetzlich geregelt. Es erscheint nach den von uns zusammengetragenen Formen der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln jedoch ungeeignet, bei der Definition des Begriffes Off-Label-Use allein auf die arzneimittelrechtlichen Regelungen bei einer erforderlichen Neuzulassung zurückzugreifen. Die Anwendung dieser Regelung in § 29 Abs. 3 AMG ist im Einzelfall sicherlich von der Einschätzung der zuständigen Zulassungsbehörde abhängig und zum anderen sind die Aspekte der Arzneimittelsicherheit zu bedenken. Für eine Abgrenzung des Off-Label-Use zu Fehlgebrauch, Doping und Missbrauch ist bedeutsam, ob wissentlich oder nicht wissentlich entgegen den Herstellerangaben bzw. mit oder ohne Heilabsicht gehandelt wurde.

Aus diesen Gründen sollten Begriffsbestimmungen des Off-Label-Use wie eingangs beschrieben die Aspekte

- der beabsichtigten und durchdachten Arzneimittelanwendung, die in den informativen Texten
  - nicht beschrieben oder
  - nicht vorgesehen ist

41 *Hughes J.R. et al:* A prospective study of off-label use of, abuse of, and dependence on nicotine inhaler. Tobacco control. Vol 14 (1). P. 49-54/200502/

42 AEMPS Information Note 2005/08 (22-Apr-2005): Risk of growth Hormone Use in Healthy Persons- Switch to hospital use.

43 *Kämmerer, W.*: Wachstumshormon gegen das Altern, PZ 8/2007, www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2695&type=0

44 *Curfman, G:* Diet pills redux. NEJM Nr. 9 Vol. 337:629-630. 28. August 1997.

45 *Eugene et al:* Fatal Pulmonary Hypertension associated with short-term use of femfluramine and phentermine. NEJM 28. August 1997. p 602ff

46 *Riskees, S. A.:* Should Off-Label Drug Use be Off-the-Table? Journ of Ped Endo &Metabol, 20, 171-172 (2007). www.freundpublishing.com/Journal_Pediatric_Endocrinology_Metabolism/JPEM20p171.pdf

47 *Glück:* Einführung in Grundlagen der Politik. Wien, Wintersemester 2003/2004. Im Internet abrufbar unter www.wiso.boku.ac.at/uploads/media/Skriptum_Grundlagen_der_Politik_2003.pdf

- des Zwecks der Heilung, Linderung, Verhütung oder Erkennung von Krankheiten und
- des Bedarfs einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Anpassung (z.B. mittels Änderungsanzeige oder Neuzulassung)

berücksichtigen.

Eine mögliche Definition könnte demnach wie folgt lauten:

Ein Off-Label-Use besteht, wenn die Anwendung zugelassener Arzneimittel zur Krankenbehandlung in den informativen Texten nicht beschrieben oder vorgesehen ist und einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Anpassung, einer Änderungsanzeige oder einer Neuzulassung bedürfte.

Anschrift der Verfasser:
Pharmazeutisches Institut / Drug Regulatory Affairs
Kirschallee 1
53115 Bonn

Ergänzendes Schutzzertifikat und pädiatrische Marktexklusivität

Professor Dr. Ulrich M. Gassner, Mag. rer. publ., M. Jur. (Oxon.), Augsburg

Ein effektives Life-Cycle Management (LCM) von Arzneimitteln wird für Originalhersteller in Zeiten zunehmend leerer Produktpipelines und wachsenden Wettbewerbsdrucks durch Generikaanbieter immer wichtiger. Der europäische Gesetzgeber stellt bestimmte Schutzmechanismen bereit, um die Entwicklung innovativer Medikamente zu fördern und die Wettbewerbsfähigkeit der forschenden Arzneimittel sicherzustellen. Hierzu gehören namentlich ergänzende Schutzzertifikate. Ihr Zusammenspiel mit der bei Kinderarzneimitteln gewährten Marktexklusivität ist in bestimmten Fallgestaltungen schwierig zu beurteilen und gerichtlich noch nicht geklärt. Dass aber schon jetzt eine entsprechende Anpassung des LCM sinnvoll ist, verdeutlicht der folgende Beitrag.

I. Einleitung

Die in der EG-Verordnung Nr. 1768/92[1] vorgesehenen ergänzenden Schutzzertifikate ermöglichen es unter bestimmten Voraussetzungen, die Patentlaufzeit für Arzneimittel zu verlängern. Dieses Schutzinstrument soll dazu beitragen, die gerade mit Blick auf die kurze Verwertungszeit extrem hohen Forschungs- und Zulassungskosten zu refinanzieren und damit die Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit des europäischen Pharmastandorts zu sichern.[2] Da sonstige Möglichkeiten des LCM wegen gesetzgeberischer oder gerichtlicher Entscheidungen der jüngeren Vergangenheit nicht mehr oder nur ausnahmsweise realisiert werden können, wie etwa das Evergreening durch Line Extensions[3], oder in ihrer Reichweite nicht geklärt sind, wie etwa der Second Medical Use[4], sind ergänzende Schutzzertifikate für die Konkurrenz zwischen Originalherstellern und Generikaproduzenten in letzter Zeit immer wichtiger geworden.

Für einen weiteren Bedeutungszuwachs ergänzender Schutzzertifikate hat die am 26. Januar 2007 in Kraft getretene VO Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel[5] gesorgt. Diese Verordnung soll die – bislang vernachlässigte – Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Rahmen einer qualitativ hochwertigen Forschung intensivieren.[6] Für entsprechende F&E-Aktivitäten sieht deshalb nun Art. 13 Abs. 3 Satz 1 VO Nr. 1768/92 einen Bonus in Form einer *sechsmonatigen Laufzeitverlängerung* des ergänzenden Schutzzertifikats vor, wenn die Voraussetzungen von Art. 36 VO Nr. 1901/2006 erfüllt sind, d.h. alle Maßnahmen des behördlich gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts durchge-

1 Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel (ABl. Nr. L 182 vom 2.7.1992, S. 1), zuletzt geändert durch Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. Nr. L 378 vom 27.12.2006, S. 1).

2 Egrde. 2 ff. VO Nr. 1768/92; Vorschlag für eine Verordnung (EWG) des Rates vom 11. April 1990 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel, KOM(90) 101 endg., Nrn. 1 ff.

3 Vgl. § 25 Abs. 9 AMG; Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittels (ABl. Nr. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), zuletzt geändert durch Richtlinie 2008/29/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. März 2008 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf die der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse (ABl. Nr. L 81 vom 20.3.2008, S. 51).

4 Vgl. zuletzt etwa – bezogen auf neue Dosisempfehlungen – EPA, Entscheidung vom 30. April 2008, T 1319/04, anhängig bei der Großen Beschwerdekammer unter dem Az. G 2/08 (ABl. EPA 2008, 392); vgl. ferner BGH, Urteil vom 19. Dezember 2006, X ZR 236/01, GRUR Int. 2007, 423 – Carvedilol II; UK Court of Appeal, Entscheidung vom 21. Mai 2008, EWCA Civ 444, R.P.C. 2008, 631 – Actavis UK Ltd v Merck & Co Inc.

5 Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. Nr. L 378 vom 27.12.2006, S. 1), zuletzt geändert durch Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 zur Änderung der Verordnung 1901/2006 über Kinderarzneimittel (ABl. Nr. L 378 vom 7.12.2006, S. 20); vgl. dazu umfassend *Buck*, Die Kinderarzneimittelverordnung der Europäischen Gemeinschaft, 2008.

6 Egrd. 4 Verordnung (EG) Nr. 1901/2006; Kommission, Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 29.9.2004, KOM(2004) 599 endg., S. 3.