

**Erstellung einer Anleitung zur**  
**Anwendung von Arzneimitteln im**  
**Off-label Use für die ICH**

Exposé zur Erstellung einer Dissertation  
am Lehrstuhl für Drug Regulatory Affairs  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Maria Luise Bauer

November 2010

## 1. Einleitung

Die Begriffe „Off-Label-“, „Unlicensed-“ und „Compassionate-Use“ werden in Fachkreisen sehr heterogen verwendet. Einen Rechtsbegriff für „Off-Label-Use“ gibt es in Deutschland bisher nicht. Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) definiert den Off-Label-Use als „Gebrauch eines Mittels für einen beabsichtigten Zweck, der von den beantragten informativen Texten abweicht.“<sup>1</sup> Off-Label-Use sei also die Anwendung von Fertigarzneimitteln, die entsprechend dem Arzneimittelgesetz in Verkehr gebracht wurden, außerhalb des in der nationalen oder (de)zentralen Zulassung definierten Bereichs. Die Zulassung legt unter anderem Indikation, Dosierung, Applikationsweg, Patientenmerkmale u.v.m. fest. Off-label-Use ist somit beispielsweise die Anwendung von Bevacizumab, welches in Deutschland zur Behandlung des metastasierenden Kolon- oder Rektumkarzinoms zugelassen ist, bei der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration.<sup>2</sup> Ein weiteres Beispiel ist die Einzelperson-orientierte Therapie in der Onkologie, wenn der Tumor eine von der Zulassung abweichende Identität hat oder sich in einem anderem Stadium befindet, als in der Zulassung beschrieben wurde. Würde bei der Zulassung die allgemeine Indikation „maligne Neoplasie“ für Antitumorpräparate festgelegt werden, wäre die Versorgung eines viel größeren Patientenkollektivs möglich. Die Zulassung bezieht sich aber auf Tumoridentitäten und -stadien, auf die in klinischen Studien spezifisch eine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Oftmals gibt es für die im Off-Label behandelte Erkrankung keine zugelassenen und wirksamen Medikamente, der Patient spricht nicht (ausreichend) auf vorhandene therapeutische Alternativen an oder der Patient verträgt zugelassene Medikamente nicht. Besondere Patientenmerkmale, insbesondere in der Pädiatrie und Gynäkologie, sind oftmals explizit als Kontraindikationen in Packungsbeilagen aufgeführt.

In den Leitlinien der Fachgesellschaften werden in nicht unerheblichem Maß Arzneimittel zur Anwendung außerhalb der Zulassung empfohlen. Besonders in der Onkologie gelten Medikamente, lange bevor sie die offizielle Zulassung für die jeweilige neue Indikation erhalten, als "Therapiestandard". Der Off-Label-Use ist in den Leitlinien zur Arzneimitteltherapie bei Kindern wegen des Mangels an pädiatrischen Medikamenten zur Regel geworden. Bei den Angehörigen der Heilberufe bestehen jedoch oftmals Unsicherheiten darüber, welche medizinische Anwendung unter die Bezeichnung „Off-Label-Use“ fällt und können diese deswegen zuweilen nicht richtig ein- und zuordnen. Die Mehrdeutigkeit des Begriffs führt zu

einer falschen Beratung und infolgedessen auch zu ungültigen Einverständniserklärungen der Patienten, was schließlich auch zu haftungsrechtlichen Problemen und Retaxationen führt. Da es keine einheitliche Definition des Begriffs gibt, ist ein Vergleich der unterschiedlichen Lösungsansätze in verschiedenen Ländern stark erschwert.

## 2. Grundlagen

Grundlage für dieses Projekt sind die große Nachfrage nach Informationen über die nicht zugelassene Arzneimittelanwendung (im Folgenden nZA abgekürzt), sowie die limitierende Information über nZA, die durch das Heilmittelwerbegesetz entsteht. Um die Sicherheit einer Behandlung zu gewährleisten, benötigt das Fachpersonal Informationen über Arzneimittel, der Zugang zu diesen Informationen kann jedoch einerseits aufgrund von rechtlichen Hindernissen oder auch wegen der Auffassung, dass eine Verbreitung von „Off-Label-Informationen“ eine Zulassung verhindern oder beeinflussen kann, erschwert sein. In dieser Arbeit soll ein Verfahren entwickelt werden, das auf dem Modell der britischen NHS Leitlinie basiert und einen sicheren Off-Label-Use von Arzneimitteln ermöglicht.

Es soll zunächst eine einheitliche Definition für den Begriff Off-Label-Use gefunden werden, sowie weiterhin eine Hilfe für medizinisches Fachpersonal zur kurz- und langfristigen Regelung für die Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln erstellt, und schließlich auch eine Möglichkeit zur Überwindung derzeitiger Einschränkungen der nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung, wie sie beispielsweise durch die begrenzte Erstattungsfähigkeit entstehen, erarbeitet werden.

Es sollen verschiedene bestehende Ansatzpunkte bezüglich der juristischen Regelung der Arzneimittelwerbung, Qualitätssicherungsmaßnahmen und Rechtsbegriffe charakterisiert und verglichen werden. Desweiteren soll ein Überblick über bestehende Verfahren zur Datenerfassung und datenbezogene Entwicklungstechniken erstellt werden. Schließlich soll in dieser Arbeit bestätigt oder widerlegt werden, ob gesammelte Forschungsergebnisse im Hinblick auf eine Zulassung veröffentlicht werden sollten, um die Sicherheit des Off-Label-Uses zu verbessern.

Die Ziele dieser Arbeit sind also zusammenfassend:

#### Kurzfristig

- einen Rechtsbegriff für „Off-Label-Use“ zu entwickeln
- eine Richtlinie für die Off-Label-Verschreibung, Anwendung und die Versorgung mit Arzneimitteln zu erstellen
- eine Leitlinie für die Verbreitung von Information über die nZA zu erstellen

#### Langfristig:

- die Anforderungen für die Datenerfassung zusammenzufassen
- eine Methode zu entwickeln, mit deren Hilfe entweder datenbezogene Templates erstellt oder Negativverklärungen zum Off-Label-Use eines Arzneimittels erstellt werden können

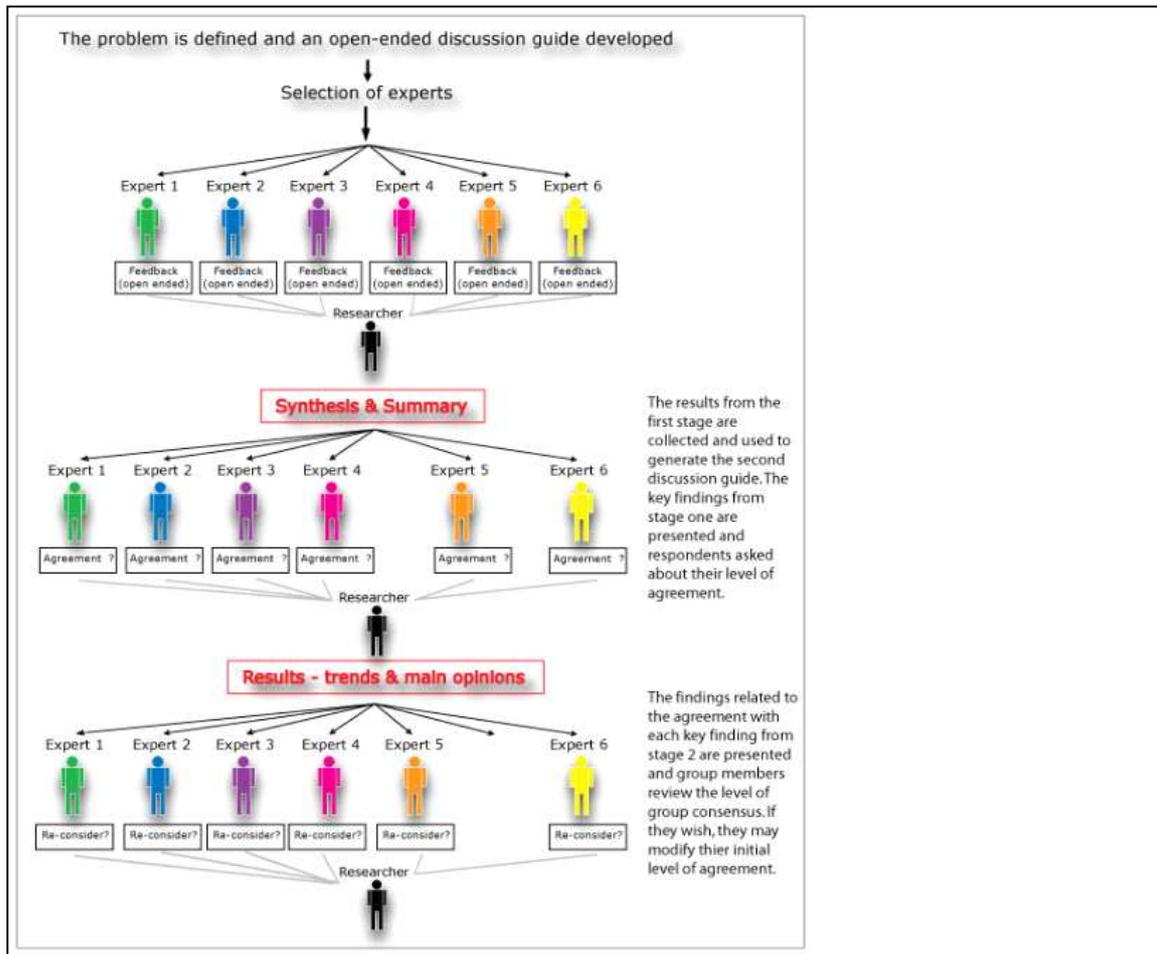
### 3. Methoden

Es werden verschiedene Ansätze verglichen, unterschiedliche Definitionen nebeneinandergestellt und Begrifflichkeiten präsentiert.

Um von medizinischem Fachpersonal eine breite Akzeptanz zu erfahren, muss ein möglicher Rechtsbegriff für Off-Label-Use einerseits die derzeitige Verwendung des Begriffs und desweiteren anderweitige bestehende Definitionen miteinbeziehen. Mithilfe der Delphi-Befragung und auch auf Basis der Arbeit von Dr. Vanessa Plate soll eine professionelle Definition des Begriffs Off-Label-Use entwickelt werden. Die Delphi-Methode wurde schon von Neubert et al. zur Entwicklung einer allgemeinen Definition für die Begriffe der nicht zugelassenen und Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln im Bereich der Forschung und regulatory affairs eingesetzt, dies geschah jedoch lediglich für die Pädiatrie.<sup>3</sup> Es wurde eine Richtlinie für die nicht zugelassene bzw. Off-Label-Arzneimittelanwendung erstellt, die sich jedoch lediglich auf Kinder bezieht. Bei diesem Vorgehen wird jedoch der Off-Label-Use in

vielen anderen Bereichen der Medizin, wie Geriatrie, Dermatologie, Gerontologie etc., vernachlässigt.

Von Plate et al. wurden bereits einige Definitionen für den Begriff der Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln aufgezeigt.<sup>4</sup> Mittels einer web-basierten Anwendung soll nun ein Fragebogen entwickelt werden und von ausgewählten Personen aus der Industrie, Mitarbeitern der medizinischen und pharmazeutischen Gesellschaft und Versicherungen, Regulatoren, sowie Gelehrten an Universitäten durchgeführt werden. Die Delphi-Befragung umfasst drei bis zehn Experten eines bestimmten Bereichs, die in drei bis 4 sogenannten Runden befragt werden. Die in der ersten Runde erhaltenen Antworten werden zusammengefasst, zum Schutz der Privatsphäre und um störende Einflüsse zu vermeiden anonymisiert, und den Fachleuten anschließend in einer zweiten Runde zur Diskussion vorgelegt. Diese Vorgehensweise wird zwischen drei und acht mal wiederholt, bis die Experten in den Kernpunkten der Befragung zu einem Konsens gekommen sind.<sup>5</sup> Das Schema zur Delphi-Methode ist in Abbildung 1 dargestellt. Eine Übereinstimmung wird hier mit einer 2/3 (66,7%) Mehrheit von allen Antworten definiert.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung einer Delphi-Befragung

Die Richtlinie des britischen NHS zur Off-label-Anwendung von Arzneimitteln soll als Vorlage für eine Leitlinie für medizinisches Fachpersonal dienen. Verschiedene Posten aus den Richtlinien sollen bestimmt werden und auf ihre Durchführbarkeit getestet werden. Hierzu soll eine Befragung mit einem web-basierten Fragebogen Klarheit über ein praktikables Management des Off-Label-Use von Arzneimitteln bei medizinischem Fachpersonal, Anwälten und Regulatoren schaffen.

Es konnte gezeigt werden, dass es durch Werbemaßnahmen zu einer Zunahme der Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln kommt. Es wurde berichtet, dass Vertreter bei Gesprächen in Arztpraxen illegal für die nZA eines bestimmten Produktes werben. In diesem Zusammenhang

wurde darüber diskutiert, ob die spezifische Verteilung von Proben als Beweis für die unzulässige Werbung für Off-Label-Use herangezogen werden kann.<sup>6</sup>

Der Entwurf einer Leitlinie für die Verbreitung von Informationen über die nzA muss also zunächst beachten, ob eine entsprechende Werbung mit bestehende Heilmittelwerbegesetzen, sogenannten Whistleblower-Gesetzen oder freiwilligen Selbstkontrolle-Mechanismen im Einklang steht. Die jeweiligen Vorgehensweisen werden nach ihrer Auswirkung auf die Arzneimittelinformation beurteilt und ihre Effektivität wird in der Anzahl an Beschwerden, Rechtsverletzungen und Falschmeldungen gemessen.

## Zusammenfassung

Die Erstellung einer Richtlinie für die ICH für den Off-Label-Use von Arzneimitteln führt zu einer erhöhten rechtlichen Sicherheit sowohl für Angehörige der Heilberufe als auch für die Zulassungsinhaber. Eine klare Definition des Begriffs erleichtert den Informationsfluss, was schließlich zu einem sichereren Off-label-Use und zu einer verbesserten Pharmakovigilanz führt, wobei die besonderen Umstände und Sicherheitsmaßnahmen, die hier notwendig sind, besondere Beachtung finden.

## Literaturverzeichnis

- [1] Tabarrok, A. T. Assessing the FDA via the anomaly of off-label drug prescribing; The Independent Review, **2000**, Vol. 54, no.1, 25-53.
- [2] Grisanti, S.; Ziemssen, F. Bevacizumab: Off-label use in ophthalmology. Indian J Ophthalmol. **2007**; 55(6); 417–420.
- [3] Neubert, A. et al.; Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. Pharmacol. Research, **2008**, 58, 316
- [4] Plate, V. et al.; Wohin treibt der Off-label-Use? A&R, **2008**, H. 6, 261-269
- [5] <http://de.wikipedia.org/wiki/Delphi-Methode>, Zugriff November **2010**
- [6] Oroho, J. P.; Liebman, S. S. Can prosecutors use data from sample distribution as evidence of off-label promotion? Verfügbar unter:  
<http://newsletters.redimeddata.com/article1.asp?id=9&aid=29>, Zugriff November **2009**