

# **„off label use“ ..... oder über die Notwendigkeit der Arzneimittelzulassung**

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

**Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel und  
Medizinprodukte (BfArM), Bonn**

# 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

# 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.

# Kleinwüchsige wehren sich gegen Kasse

Dabei geht es nach Angaben der HKK vor allem um Hormone bei ideopathischem Kleinwuchs. Diese Indikation zähle zum "Off-Label-Use", weil der Nutzen der Hormontherapie hier nicht eindeutig erwiesen sei. Die Behandlung dürfe deshalb von der Kasse nicht bezahlt werden, hieß es.

# 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.

# Was ist „Off-Label-Use“ ?

- Verordnung von Arzneimitteln zu Lasten der GKV
- Arzneimittelzulassung
- außerhalb der zugelassenen Indikationen
- vermeintlich belegte Wirksamkeit (nicht in der Zulassung belegt und bewertet)

# Off-Label-Use

## Begriffsbestimmung

- Richtlinie 2001/83/EG  
TITEL I: Begriffsbestimmungen, Artikel 1
- 25. Labelling:  
Information on the immediate or outer packaging.
- 25. Etikettierung:  
Auf der äußeren Umhüllung oder der  
Primärverpackung angebrachte Hinweise.

# Off-Label-Use

## Begriffsbestimmung

- Richtlinie 2001/83/EG: Artikel 54:  
Etikettierung und Packungsbeilage
- Angaben der Etikettierung



- Name des Arzneimittels
- qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen
- pharmazeutische Form und Inhalt
- Verzeichnis der Arzneiträgerstoffe
- Art und erforderlichenfalls Weg der Verabreichung
- besondere Warnhinweise, wonach Arzneimittel außerhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren sind
- unverschlüsseltes Verfalldatum
- gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
- Verwendungszweck bei Arzneimitteln zur Selbstmedikation.

# Off-Label-Use

## Begriffsbestimmung

- Richtlinie 2001/83/EG  
TITEL I: Begriffsbestimmungen, Artikel 1
- 26. Package leaflet: A leaflet containing information for the user which accompanies the medicinal product.
- 26. Packungsbeilage: Der dem Arzneimittel beigefügte Beipackzettel für den Verbraucher

# **Jurist. Definition 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**,

## Bestimmungsgemäßer Gebrauch

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.

(Kloesel/Cyran: Arzneimittelrecht)

## Bestimmungsgemäßer Gebrauch

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 z.B.: Papier, Der bestimmungsgemäße Gebrauch der Arzneimittel – die Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers, Baden-Baden 1980, Nomos-Verlag; Hasskarl, Pharm. Ind. 1980 S. 662 ff.)

## § 5 AMG

# Verbot bedenklicher Arzneimittel

- Bedenklich i. S. des Absatzes 2 ist ein Arzneimittel, wenn bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unvermeidbare 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 Verantwortungsphären des pharmazeutischen Unternehmers und des Anwenders (Arztes) voneinander ab.**

(Papier, Bestimmungsgemäßer Gebr., S. 11; Ramsauer, S. 46; Rapp, S. 57).

**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, 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.).



# 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, Erl. 5 zu § 5; Papier, Bestimmungsgemäßer Gebrauch, S. 11 ff.; Hasskarl, Bestimmungsgemäßer Gebrauch, Pharm. Ind. 1980 S. 662).

**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)

# “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 (§ 29 Abs. 1).

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).

# “Typischer Fehlgebrauch” “Häufiger Fehlgebrauch”

Haben diese Maßnahmen zur Verkündung der betreffenden Fehlanwendung keinen Erfolg, dann **muß die Fehlanwendung in die Prüfung einbezogen** werden, ob die aus ihnen resultierenden schädlichen Wirkungen auch unter Berücksichtigung des instruktionswidrigen Verhaltens der Verbraucher bei dem gegebenen therapeutischen Nutzen des Arzneimittels zu einer **negativen Nutzen-Risiko-Bilanz führen.**

# Juristische Sicht auf den Stand der medizinischen Wissenschaft

Nachdem die Rechtsprechung in besonders gelagerten **Einzelfällen** die **Anwendung** eines Arzneimittels auch von einem Arzt **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

Eine **Anwendung durch den Patienten** nach Anweisung des Arztes, Zahnarztes oder Tierarztes, die im Einklang mit den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft steht, ist auch 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

**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.**

## § 69 Maßnahmen der zuständigen Behörden

1. Die zuständigen Behörden treffen die zur Beseitigung festgestellter Verstöße und die zur Verhütung künftiger Verstöße notwendigen Anordnungen.
2. Sie können insbesondere das Inverkehrbringen von Arzneimitteln untersagen, deren Rückruf anordnen und diese sicherstellen, wenn ....
4. Der **begründete Verdacht** besteht, daß das Arzneimittel **bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen** hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft **vertretbares Maß hinausgehen, ...**

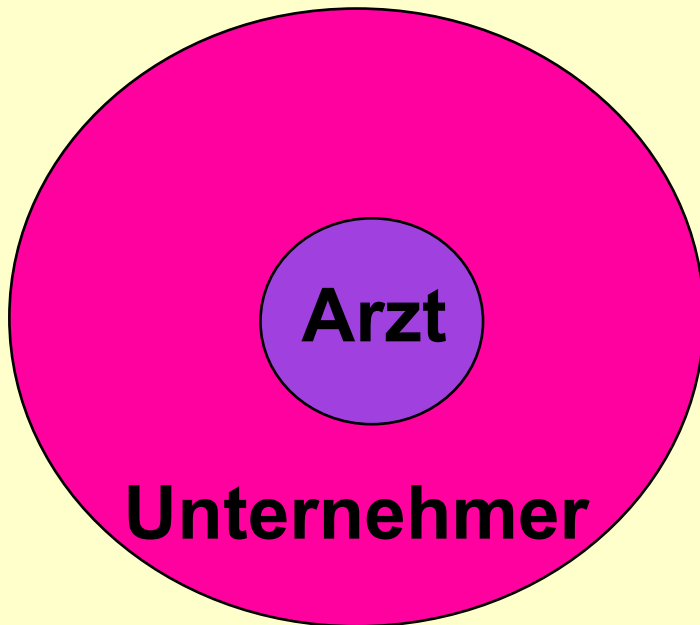


# § 84 Gefährdungshaftung

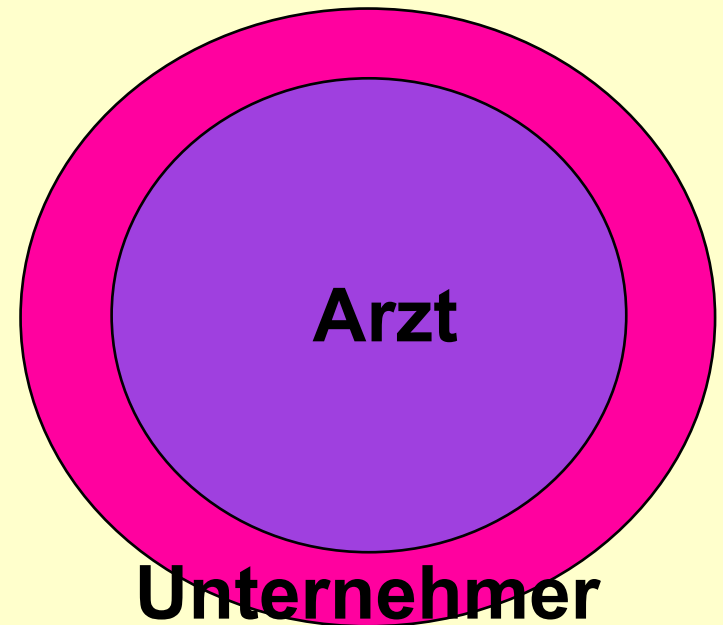
Wird infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, ....., **ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich verletzt, so ist der pharmazeutische Unternehmer, ....., verpflichtet, dem Verletzten den daraus entstandenen Schaden zu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



**label use**



**off label use**

# Stand der medizinischen Wissenschaft

**Was “Stand der 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.**

# Stand der medizinischen Wissenschaft

**Nur der vom pharmazeutischen Unternehmer  
in den eingereichten Zulassungsunterlagen  
beschriebene Gebrauch kann geprüft werden  
und Gegenstand des Zulassungsbescheids  
sein.**

# Stand der medizinischen Wissenschaft

Hiervon abweichender Gebrauch ist nicht durch das BfArM 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.**

# Aktuelle medizinische Praxis

- **Viele onkologische Therapiestandards weichen von der Zulassung ab.**
- **Der Arzneieinsatz vieler Pädiater ist nicht durch Zulassungsinformation abgedeckt.**
- **Die Therapiestandards weiterer wissenschaftlicher Fachgesellschaften und Einrichtungen weichen von der Zulassung ab.**
- **Es sind keine gesicherten und validen Daten vorhanden.**

# Aktuelle medizinische Praxis Onkologie

- **60 % der onkologischen Patienten in der Regelversorgung werden mit Arzneimitteln behandelt, die von der Zulassung nicht erfaßt sind**
- **Beispiel: Interleukin-2**
- **Problem der Finanzierung von Therapieoptimierungsstudien**

# Aktuelle medizinische Praxis Pädiatrie

- **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.**



# Spezifische Probleme Pädiatrie

- **entwicklungsspezifischen Abweichungen der Pharmakokinetik**
  - Körperzusammensetzung
  - Reifezustand
- **Pharmakodynamik**
  - spezif. pädiatrische Erkrankungen bzw. Pathophysiologie
  - spezif. Krankheitsverläufe
- **Compliance**

# Sicherheit der „Off-label“-Therapie

- Turner S et al.: 3.9% von 2881 “licensed drug”-Verschreibungen, 6% von 1574 “unlicensed” oder “off-label drug”-Verschreibungen
- Choonara I. et al.: Unklar
- Horen B. et al.: Erhöhtes Risiko bei “off-label-use” RR: 3,44; 95% CI 1,60,12,25

# Qualität der „Off-label“- Verordnungen (in Arbeit)

- **Studien Deutschland: keine**
- **Studien Ausland: marginal**
- **Theoretische Analysen: +**
  
- **(Gerichtsverfahren)**

# Off-Label-Use in der Pädiatrie

## Aktivitäten

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

# “paediatric exclusivity rule”

## Beispiel USA:

- **FDA kann Firmen auffordern zur**
  - **Durchführung von Studien zu pädiatrischen Fragestellungen**
  - **Entwicklung kindgerechter Formulierungen**
- **etabliertes pädiatrisches Arzneimittel**
- **therapeutischer Fortschritt**
- **6 Monate zusätzliche Marktexklusivität oder Patentschutz**
- **Fonds zur Unterstützung von Studie (200 Millionen \$)**

# Better Medicines for Children

(28.02.02)

- **Verlängerung der Marktexklusivität für neue Produkte**
- **Schaffung einer Marktexklusivität für pädiatrischen Teilbereich**
- **Schaffung eines Forschungsfonds**
- **Ausrichtung der existierenden Forschung auf pädiatrische Arzneimitteltherapie**
- **Zwang zur Durchführung und Einreichung entsprechender Studien in der Zulassung**

# Best Pharmaceuticals for Children Act

- **Gesetz Unterzeichnet am 04.01.2002**
- **Verfahren für Studien sowohl bei „off-patent“ als auch bei „on-patent“ Arzneimitteln**
- **Verlängerung der „pediatric exclusivity“ Anreize entsprechend Section 505 des „Federal Food, Drug and Cosmetic Act**
- **Auslaufen 01.10.2007**

# 2003 FDA-List of Drugs for Which Pediatric Studies Are Needed

**Azithromycin**

**Bumetanide**

**Dopamine**

**Heparin**

**Lorazepam**

**Rifampin**

**Baclofen**

**Dobutamine**

**Furosemide**

**Lithium**

**Nitroprusside**

**Spirolactone**



# Arzneimittel in der EU- Orphan Medicinal Products

- ➔ Regulation 141 / 2000 (EC)
- ➔ Commission (Implementing) Regulation 847 / 2000 (EC)
- ➔ Guideline ENTR / 6283 / 00

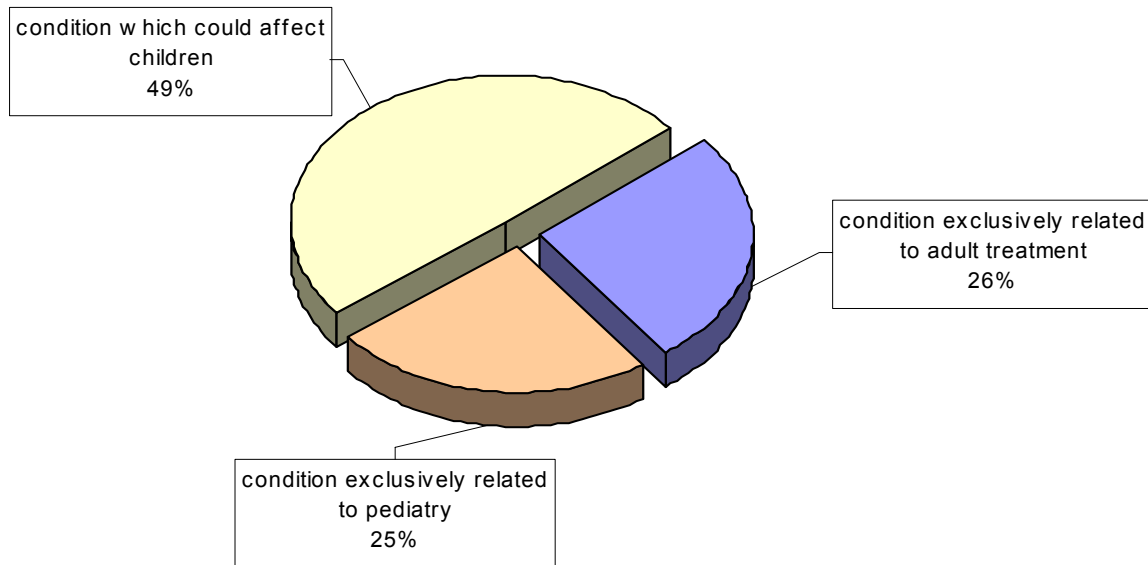
Format and Content of Applications for Designation as  
Orphan Medicinal Products

- ⊗ Humanarzneimittel
- ⊗ **Seltene Krankheit (Orphan Drugs)**
  - ( ≤ 5 / 10 000)
  - ( > 5 / 10 000 = return of investment?)
- ⊗ COMP Klassifizierungsvorschlag / Kommissionsentscheidung
  - Nach MA 10 Jahre Exklusivität (Aufhebbar nach 6 Jahren)
  - Protokollberatung durch die EMEA
  - **Direkter Zugang zum Zentralen Verfahren**
  - Möglichkeit der Gebührener niedrigung
  - Priorität in EU Forschungsprogrammen

# Orphan Medicinal Products in the EU

## Current Status

### Children and orphan designation applications



# 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)**

# Ziele

- **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)**

# Bestehende Anreize

- **Voraussetzung für intensive Fachwerbung**
- **geregelte Verkehrsfähigkeit**
- **Erstattungsfähigkeit bzw. Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV**
- **staatliche Zulassung als Qualitätskriterium**
- **Vertrauen in die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels**
- **klare Regelung der Haftungsansprüche entsprechend AMG**
- **Zulassungsunterlagen und Prüfungsergebnisse des BfArM als Grundlage für Anträge auf Zulassungserweiterung in anderen Ländern**

# Denkbare Lösung: Druck ???

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



## **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**

**Danke für die Aufmerksamkeit !**

## Anhang 1:

# Expertengruppe Off-Label-Use

# Auftrag

- „Damit werden die Voraussetzungen dafür geschaffen, dass für die Patientinnen und Patienten **frühzeitig neue, innovative Arzneimitteltherapien** entsprechend dem **Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Verfügung stehen.**“
- „... festzustellen, in welchen Fällen für die Behandlung von schweren Krankheiten auch Arzneimittel eingesetzt werden können, die für diese **Erkrankung noch keine Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz** haben....“
- „Die Expertengruppe wird zunächst für Anwendungen im Bereich der **Krebstherapie** eingerichtet.“

# Einrichtung

- Erlass über die Errichtung der Expertengruppe „Anwendung von Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs“ (Expertengruppe Off-Label) vom 17/09/02
- §1(1): Am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte wird eine Expertengruppe „Anwendung von Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs“ (Expertengruppe Off-Label) eingerichtet.

# Aufgaben

- § 1(2): **Abgabe von Feststellungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis** über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind oder über Behandlungsalternativen.
- Die Feststellungen sollen in geeigneten Zeitabständen an die Weiterentwicklung des **Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis angepasst** werden.

# Aufgaben

- § 1(2): **Auskunftserteilung** gegenüber den vorschlagsberechtigten Institutionen **zu Fragen des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis** über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind einschließlich Vorschlägen zur Dokumentation der entsprechenden Anwendungen von Arzneimitteln.

## § 2 Mitglieder

- Vorsitzende
- 7 ständige Mitglieder
- 3 nicht ständige Mitglieder für das jeweilige medizinische Fachgebiet
- Ständige Gäste ohne Stimmrecht
  - Vertreter/Vertreterin der Patientenselbsthilfegr.
  - Vertreter/Vertreterin der pharmazeutischen Industrie(je nach zu beratendem Fachgebiet auszuwählen)



## § 2 Mitglieder

- Ständige Mitglieder + Vertreter (für 2 Jahre durch das BMG berufen und abrufbar)
  - BÄK
  - KBV
  - AWMF
  - DKG
  - GKV (3)

## § 2 Mitglieder

- (5) Die Mitglieder der Expertengruppe und die Stellvertreter sind unabhängig und nicht an Weisungen gebunden.

## § 3 Organisation und Arbeitsweise

- (1) Die **Geschäftsstelle** wird im BfArM eingerichtet;
- sie kann zu ihrer Entlastung einen **Lenkungsausschuss** einrichten.
- Das BfArM gibt der Expertengruppe eine **Geschäftsordnung** auf der Grundlage der Mustergeschäftsordnung des BMGS.
- (2) Die Expertengruppe richtet zur Unterstützung ihrer Aufgaben **Arbeitsausschüsse** ein, ...

## § 3 Organisation und Arbeitsweise

- Mehrheitsbeschlüsse
- nicht öffentlich
- Veröffentlichungen durch die Geschäftsstelle
  - Tagesordnung
  - Ergebnis der Beratungen
  - Beschlüsse
- Offenlegung von Entscheidungen und ihren Grundlagen

## § 3 Organisation und Arbeitsweise

- Anträge auf die Abgabe von Feststellungen
  - Mitgliedern
  - ihren Stellvertretern
  - ständigen Gästen
  - Geschäftsstelle
- Die Expertengruppe beschließt einen **Arbeitsplan** über die Reihenfolge der Vorbereitung und Abgabe von Feststellungen nach Maßgabe der **Bedeutung für die Patientenversorgung**.

## § 3 Organisation und Arbeitsweise

- Die Expertengruppe Off-Label beschließt eine **Feststellung** nach § 2 Absatz 1 Nr. 1 auf der Grundlage einer wissenschaftlichen Aufbereitung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis.
- Sie soll hiermit einen **Arbeitsausschuss** beauftragen.
- Die **Aufbereitung** wird vor der Beschlussfassung von der Geschäftsstelle **veröffentlicht**.

## § 3 Organisation und Arbeitsweise

- Hierzu kann von den **Fachkreisen** innerhalb einer durch Beschluss der Expertengruppe zu bestimmenden Frist **Stellung genommen** werden.
- Die **Stellungnahmen sind der Expertengruppe** für die Beschlussfassung nach Satz 1 **vorzulegen** und aufzubereiten.

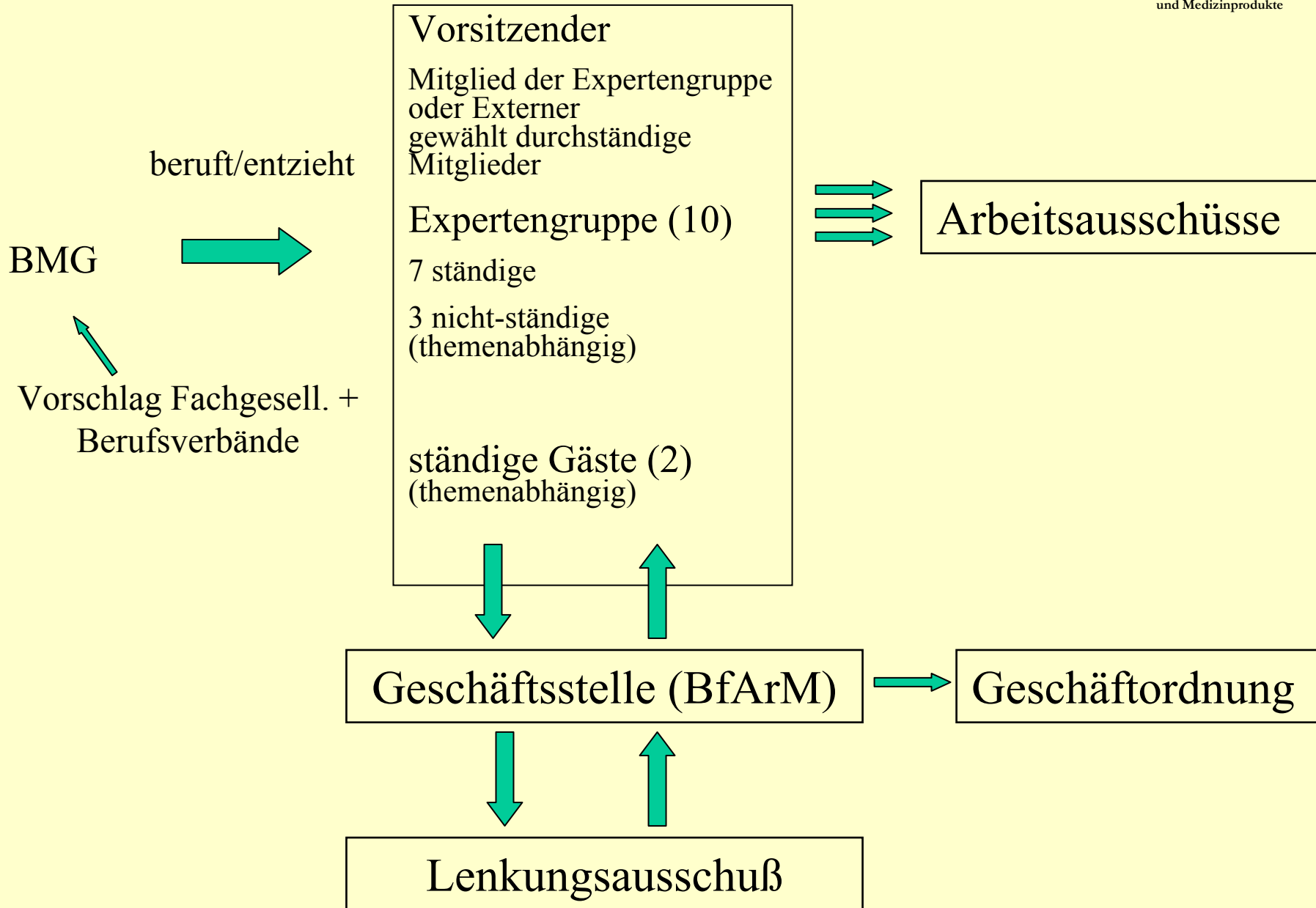
## § 3 Organisation und Arbeitsweise

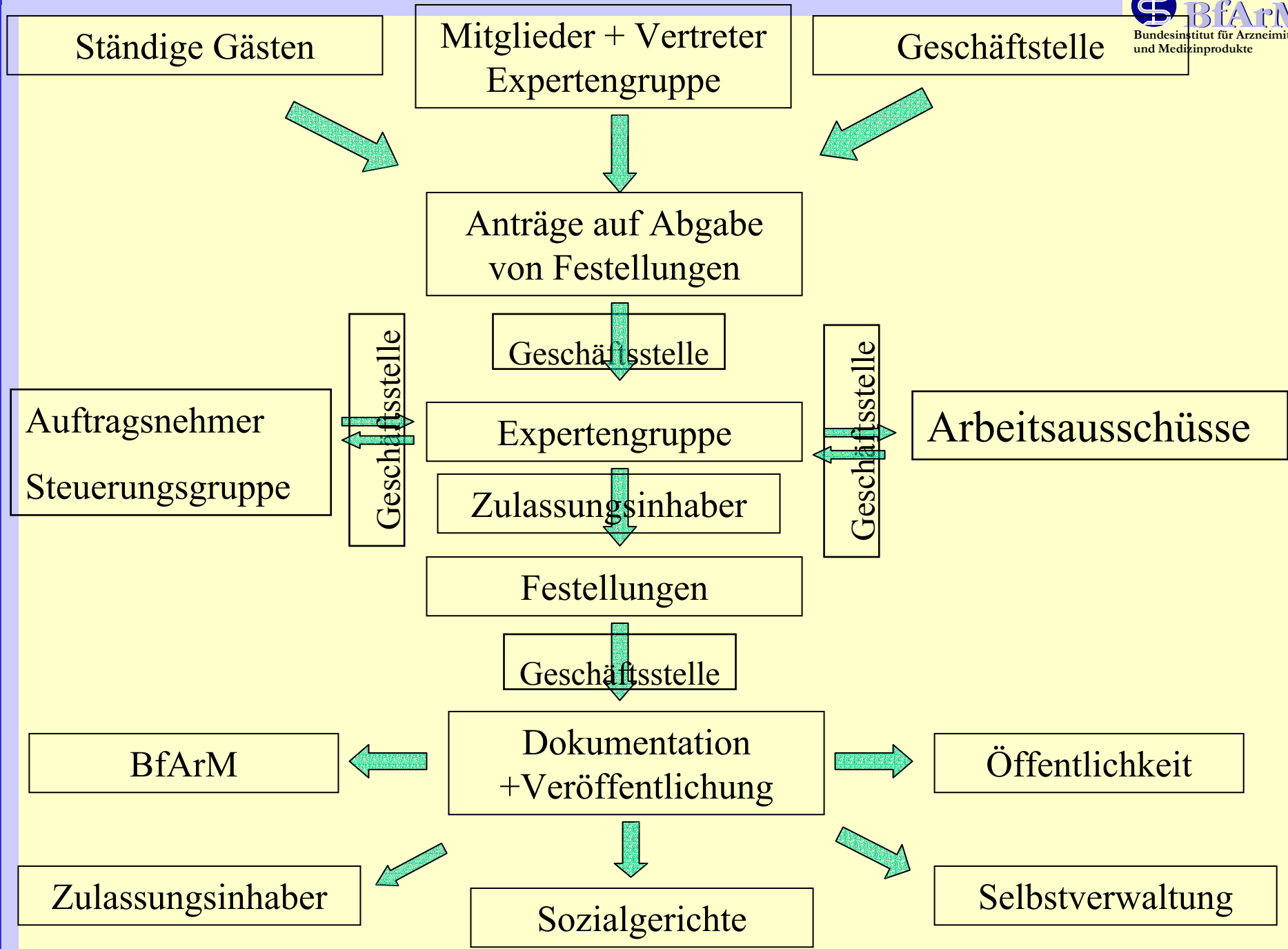
- Die **Feststellung, dass die Anwendung** eines Arzneimittels außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereichs **dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht**, kann nur getroffen werden, wenn und soweit der **Pharmazeutische Unternehmer diese Anwendung des Arzneimittels als bestimmungsgemäßen Gebrauch ( § 84 AMG) in schriftlicher Form anerkennt.**



## § 3 Organisation und Arbeitsweise

- externe Sachverständige berufen werden können.  
Über die Erstattung von Auslagen für die Aufwendungen
- der Arbeitsausschüsse beschließt die Expertengruppe im Einvernehmen mit der Geschäftsstelle.





# Derzeitige Finanzierung

- Vorsitzende: Auslagen + Zeitaufwand; Träger: BfArM
- Stellv. Vors: Auslagen + Zeitaufwand ; Träger: BfArM
- AWMF Sachverständige: Auslagen + Zeitaufwand: ?BfArM
- Vertreter Patientenselbsthilfegruppe: Auslagen + Zeitaufwand ; Träger: BfArM
- Sonst. Mitglieder (6 Pers.): Auslagen + Zeitaufwand; Träger: Verbände + Institutionen

# Zukünftige Finanzierung (in Planung)

- Geschäftsstelle
- Lenkungsausschuß
- Arbeitsausschüsse  
(Personalkosten, Auslagen, Arbeitsaufwand, Reiskosten)
  
- Einbringen in den Bundeshaushalt 2005 (2004?)

# Personen

- Prof. Dr. Ludwig (Vorsitz)
- Dr. Hegemann (Lenkungsausschuß)  
06224 950 840
- Dr. Bruhns  
02241 108 422
- Dr. Werner (BMGS)  
0228 941 0
- Dr. Kern (BfArM)  
0228 207 3186

## Anhang 2 : Bibliometrische Betrachtung

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

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.

# Bibliometrische Betrachtung

## Statistische Auswertung
















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










# Bibliometrische Betrachtung

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 Betrachtung

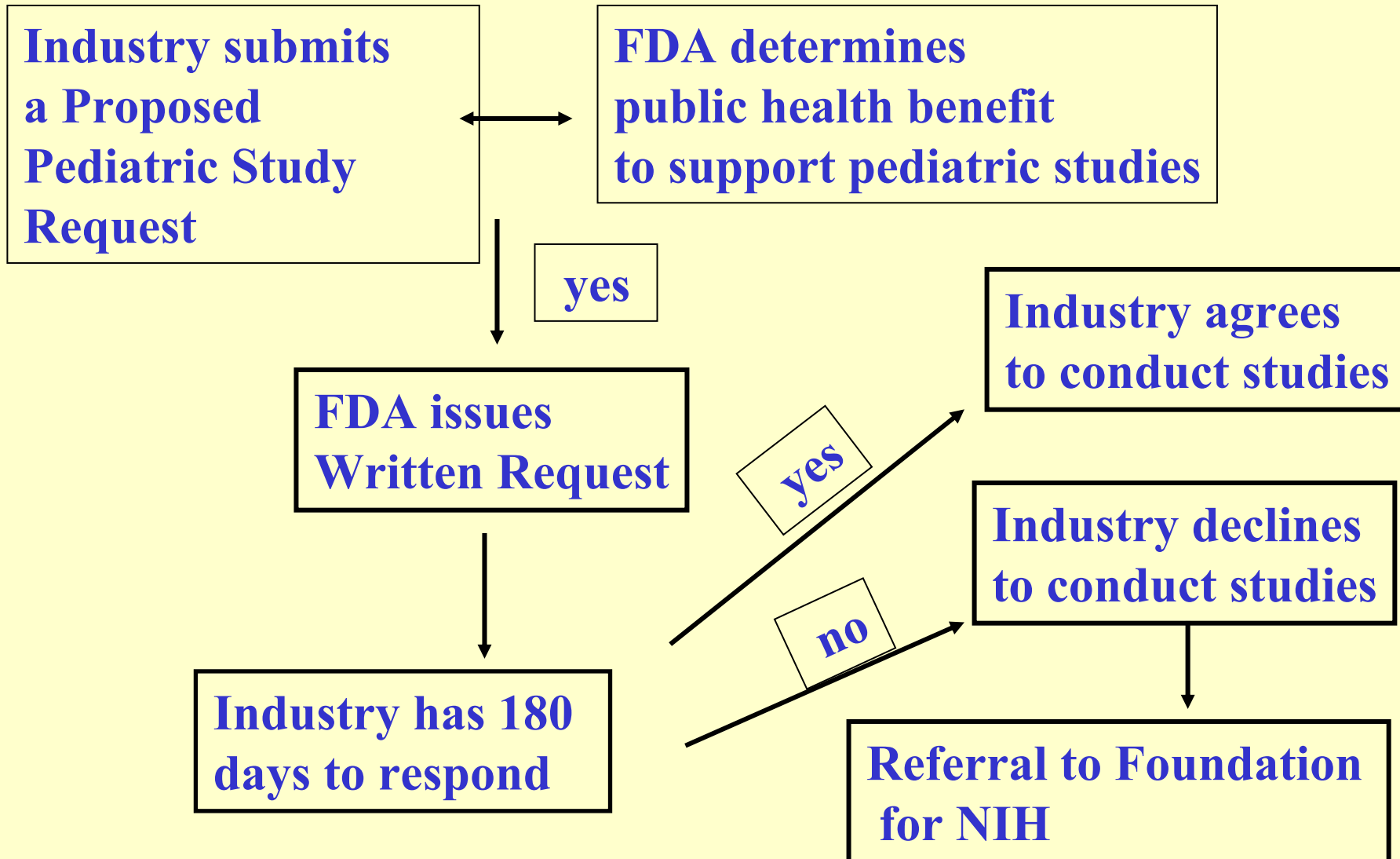
Begriff	Anzahl	%	
UNITED STATES	111	56.92	
ENGLAND	24	12.31	
GERMANY	17	8.72	
UNITED KINGDOM	13	6.67	
NETHERLANDS	5	2.56	
FRANCE	4	2.05	
ITALY	4	2.05	
AUSTRALIA	3	1.54	
NEW ZEALAND	3	1.54	
CANADA	2	1.02	
DENMARK	2	1.02	
IRELAND	2	1.02	
ISRAEL	2	1.02	
NORWAY	2	1.02	
SWITZERLAND	1	0.51	

# Bibliometrische Betrachtung

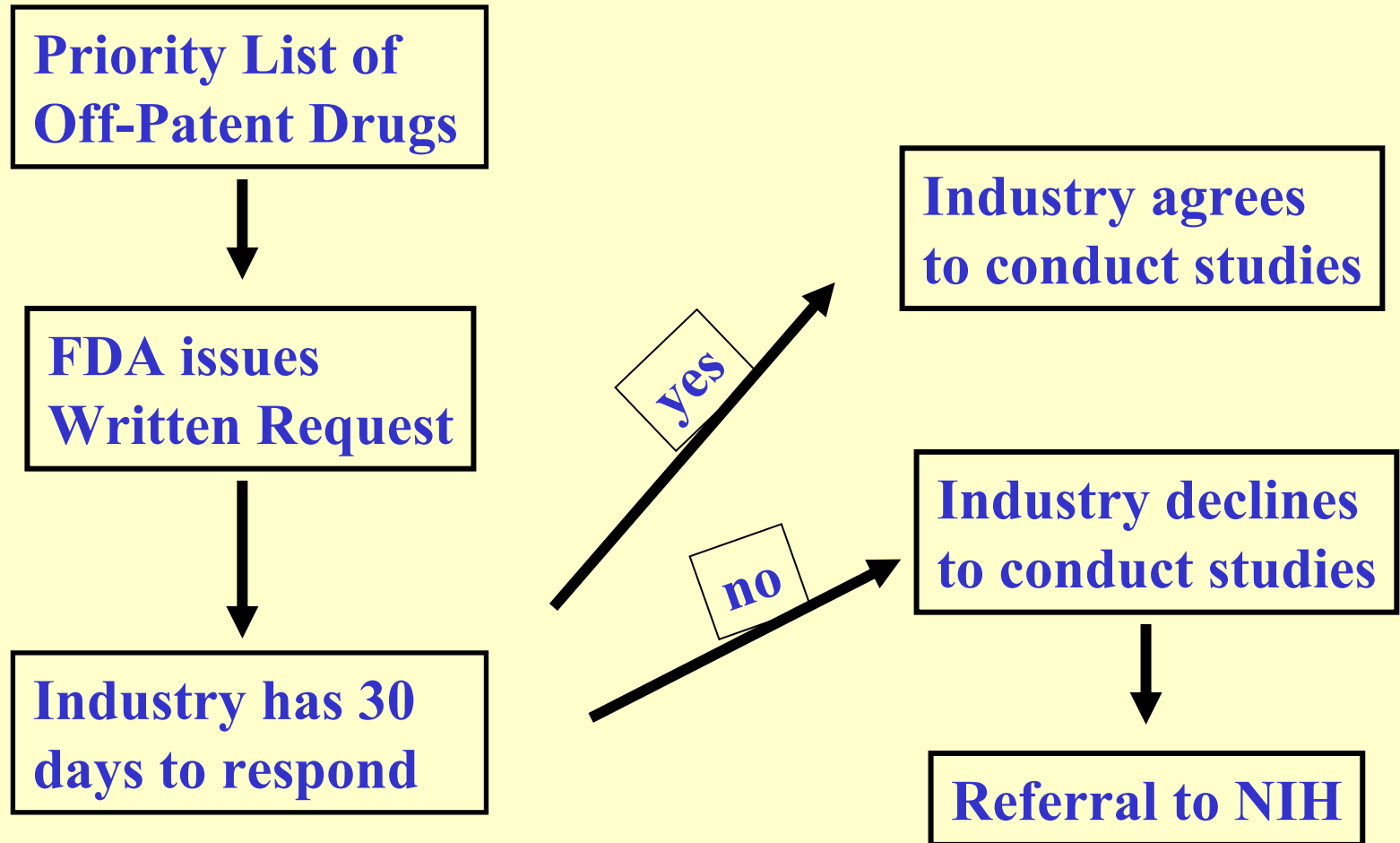
Begriff	Anzahl	%	
ENGLISH	268	87.01	
GERMAN	24	7.79	
DUTCH	5	1.62	
ITALIAN	5	1.62	
FRENCH	4	1.30	
DANISH	1	0.32	
HEBREW	1	0.32	

# Anhang 3 : FDA-SITUATION

## Process for the Study of On-Patent Drugs



# Process for the Study of Off-Patent Drugs



# FDA/NIH Partnership

- **Develop “List of Drugs for Which Pediatric Studies are Needed”**
  - **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**

# FDA/NIH Off-Patent Drug Process

