

Off-Label-Use

**Therapeutisch geboten – Rechtlich verboten ?
Chance und Risiko für Arzt und Patient ?**

Off-Label aus Sicht der Industrie

**Universitätsklinikum Heidelberg
16. Juli 2008**

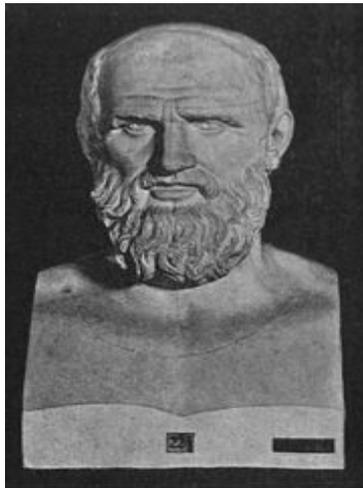
Dr. Hans-Joachim Weber
Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Str. 2-4
61350 Bad Homburg
weber_hans_j@lilly.com

The Lilly logo is written in a red, cursive script font.

Antworten, auf die es ankommt.

Der Auftrag

Die ... Maßnahmen werde ich treffen zum Nutzen des Leidenden und nach meinem Vermögen und Urteil, Schädigung und Unrecht aber von ihnen abwenden.



EID DES HIPPOKRATES

1

SOWEIT SIND SIE GESUND, FRAU PLAUMANN...
ABER ICH MACHE MIR SORGEN UM IHRE
KRANKENKASSE!!



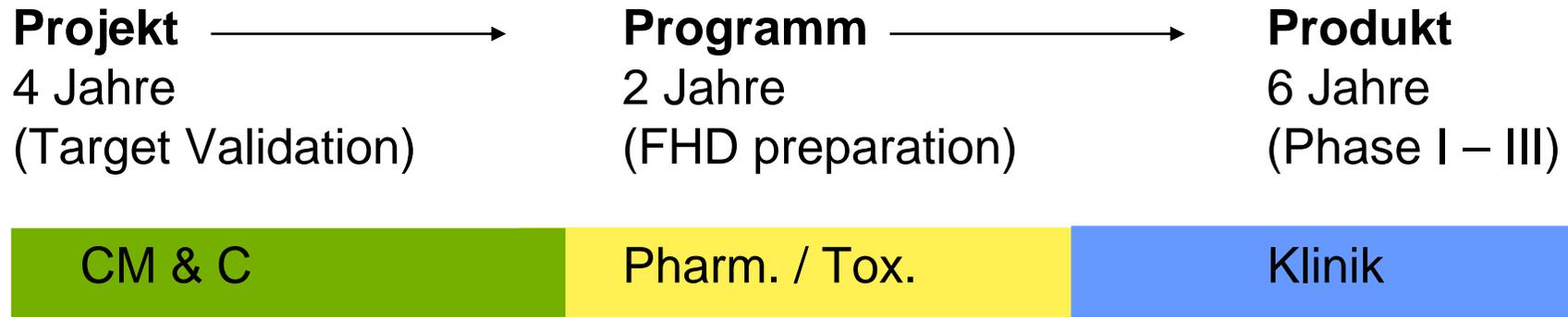
T. Plabon

Der Goldstandard: die Arzneimittelzulassung

- **Arzneimittelsicherheit** ist ein Kernelement der Zulassung
Patientenschutz ←———— Risikominimierung —————→ Produktschutz
- Wirtschaftlicher Erfolg setzt die Entwicklung und Vermarktung sicherer und wirksamer Arzneimittel voraus
Patientennutzen ←———— Wirksamkeit —————→ Produkterfolg
- Die Kriterien zur **Bewertung von Arzneimitteln im Zulassungsprozess** sind über Jahre gewachsen und gut etabliert.
Verbraucherschutz
- **Die Bewerbung** orientiert sich am Zulassungsstatus (§3a HWG)
Informationen jenseits der Zulassung nur auf Anfrage („unsolicited“) oder in wissenschaftlichen Medien/Konferenzen möglich

Ein „Bypass“ der Zulassung ist nicht im Interesse des pharmazeutischen Herstellers

Die Arzneimittelentwicklung: bis zur Zulassung



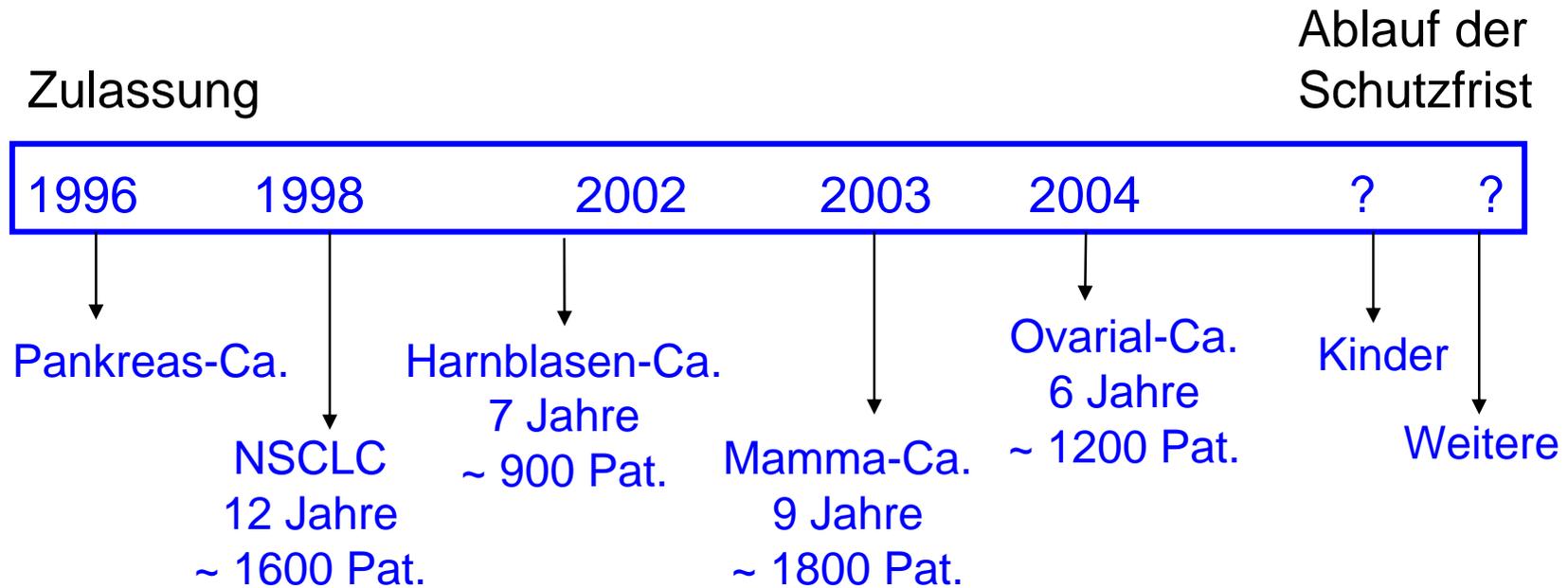
- 800 Mill. \$
- 12 Jahre
- 1400 „Mannjahre“
- 2 Bäume
- Realisierungsproblematik zusätzlicher Indikationen/Populationen
 - Ressourcenengpässe (\$\$ und people)
 - Biometrie / Patientenrekrutierung
 - Orphan Diseases; pädiatrische Studien

Eine parallele Entwicklung des gesamten Potentials eines Arzneimittels ist praktisch und wirtschaftlich nicht möglich

Das Submission Team



Indikationsentwicklung eines modernen Zytostatikums



Weitere Forschung in der Nachzulassung

- **Metaanalysen**
z. B. NSCLC 4000 Pts.
- **PhV**
Arzneimittelsicherheit
- **IITs**
Therapieoptimierungsprüfungen
- **AWBs (NIS)**
nicht-interventionelle Studien
- **Phase-IV-Studien**
RCTs
- **Versorgungsforschung**
Register/GKV Daten

Off-Label Use: Routine der Patientenversorgung

„In Gebieten mit rasch voranschreitender Forschung hinkt der Zulassungsstatus der Präparate weit hinter den Therapiestandards her“

WIKIPEDIA



Regulatorische Evidenz	„Kollateral-nutzen“
Externe Evidenz (Stand des med. Wissens)	

Vereinfachte / beschleunigte Zulassungsverfahren ...

- „Accelerated Approval“ in case of compelling health reasons
- „Eceptional Cirumstances“ z. B. [Ritomavir 182T](#) – [Interferon beta1a 676T](#)
- „Orphan Durgs“ 40 / 500 zugelassen – z. B. [Bosentan 15 Mon.](#)
- „Type II Variation“ [90 Tage](#) bei neuen Indikationen

... sind nicht einfach oder schnell

Der regulatorische Standard wird feinkörniger

Onkolytikum „alt“

Eldisine® (Vindesinsulfat)

Anwendungsgebiete

ELDISINE hat sich **als Monosubstanz bzw. in Kombination** mit anderen onkolytisch wirksamen Substanzen bei der Behandlung folgender Erkrankungen als wirksam erwiesen:

.....

Eindeutiges Ansprechen wurde auch bei den folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst **geringe Erfahrung** vor:

In Einzelfällen wurde ein eindeutiges Ansprechen auch beobachtet bei

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosis ist der Indikation, dem angewandten Kombinationsschematherapieplan und dem Zustand des Patienten **individuell anzupassen** ...

Bei Kindern

15 Zeilen

Onkolytikum „neu“

Gemzar® (Gemcitabinhydrochlorid)

Anwendungsgebiete

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC Ca.
In Kombination mit anderen Zytostatika ...

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adeno Ca.
des Pankreas bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.
In Kombination mit anderen Zytostatika ...

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mamma Ca., in Kombination mit Paclitaxel ... nach (neo-) adjuvanter Chemotherapie mit Rezidiv ... und vorausgegangener Anthracyclintherapie, sofern dieses nicht kontraindiziert war.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosis

Zyklus

Behandlungspartner

Ø Kinder

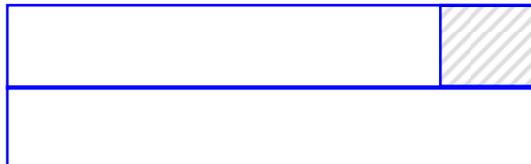
83 Zeilen

Dynamisierung des Off-Label-Use

Use of indication

- dosage form
- dose regimen
- population
- or
- other use parameter not mentioned in the approved labeling

nach FDA, 1997

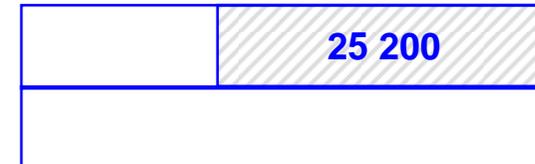


Krebs



Tumorentität	(100)
+	
Krankheitsstadium	(3)
+	
Dosierung	(2)
+	
Applikationsweg	(2)
+	
Kombination	(7)
+	
Anwendergruppe	(3)

nach Weißbach, Boedefeld
BUNDESGESUNDHEITSBLATT 2003

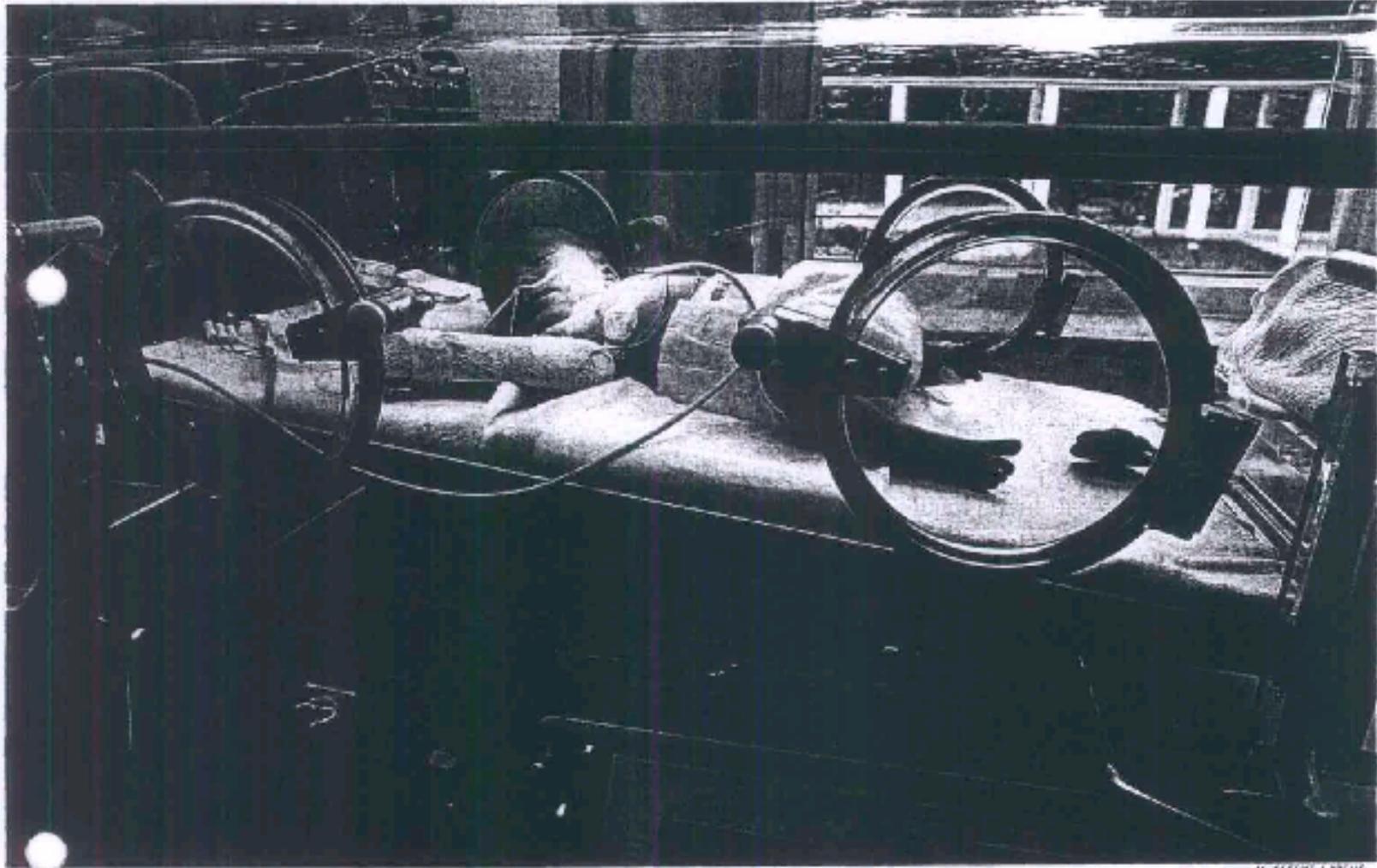


Onkologie

- Es existiert **kein Therapiestandard**, aber ein möglicher Nutzen nach Erkenntnissen von Phase II/III Studien
(z. B. Thalidomid bei multiplem Myelom)
- Es existiert ein Therapiestandard, aber ein möglicher Zusatznutzen einer neuen **Kombination** im Vergleich zum Standard
(z. B. 5-FU in der adjuvanten Therapie beim Mamma-Ca. oder Kolonkarzinom)
- Es existiert ein Therapiestandard, aber ein möglicher **Zusatznutzen bei Zweitlinientherapie**
(z. B. Oxaliplatin nach Irinotecan)
- **Besondere Problemfelder**: seltene Tumorarten, 3rd/4th line treatment, neue Kombinations- oder Applikationsmöglichkeiten
(z. B. Interleukin-2 zur Behandlung des metastasierenden Nierenzell-Ca.)

Stiefkinder des Fortschritts

Säuglinge und Kinder, klagen Pädiater, sind „therapeutische Waisen“. Viele Medikamente können ihnen die Ärzte nicht verordnen, weil deren Wirkung im kindlichen Körper unbekannt ist. Andere Arzneistoffe werden zwar eingesetzt, doch ob die Dosierung stimmt, ist Glückssache.



Frühgeborenes auf Intensivstation: „Kinder kriegen Medikamente, die man den Erwachsenen nicht zumutet“

Arzneimittel für Kinder & Jugendliche

- 70 – 80 % der NMEs kommen ohne pädiatrische Produktinformationen auf den Markt
- Fast keine Informationen für Kinder < 2 Jahren
- Kinder sind keine kleinen Erwachsenen
(unterschiedliche PK und PD; z. B. Verteilung und Ausscheidung des AM; Reifegrad der Organe, Wachstumsphase)
- Risiken von ADRs (6 % vs. 3.9 %)
- Risiken unwirksamer Dosierungen
- Therapeutische Fortschritte werden Kindern vorenthalten
(Ausweichen auf alte Produkte)

Beispiele des Off-Label Use

- Erkrankung des Zentralen Nervensystems
- Onkologie 60 % off-label (Dtsch. Ärzteblatt 98, 2001)
- HIV
- Rheumatologie
- Pädiatrie 13 - 90 % off-label (nach WIdO, AOK, 2007)

Etwa 21 % (nach FDA) – 25 % (nach Rheumaklinik, Berlin-Buch) der Verordnungen sind zulassungsüberschreitende Anwendungen
„most with little scientific evidence of efficacy“ (Ann. of Int. Medicine 145, 2006)

Gründe für und gegen Off-Label Use

Pro

- Schmale Zulassung
- Gewachsene Erkenntnisse
- Bestmögliche Therapie

Contra

- Aushöhlen der mit der Zulassung etablierten Arzneimittelsicherheit
- Wirkungslose Therapie
- Fehlende Wirtschaftlichkeit
- Verminderung der Forschungsanstrengungen der Industrie

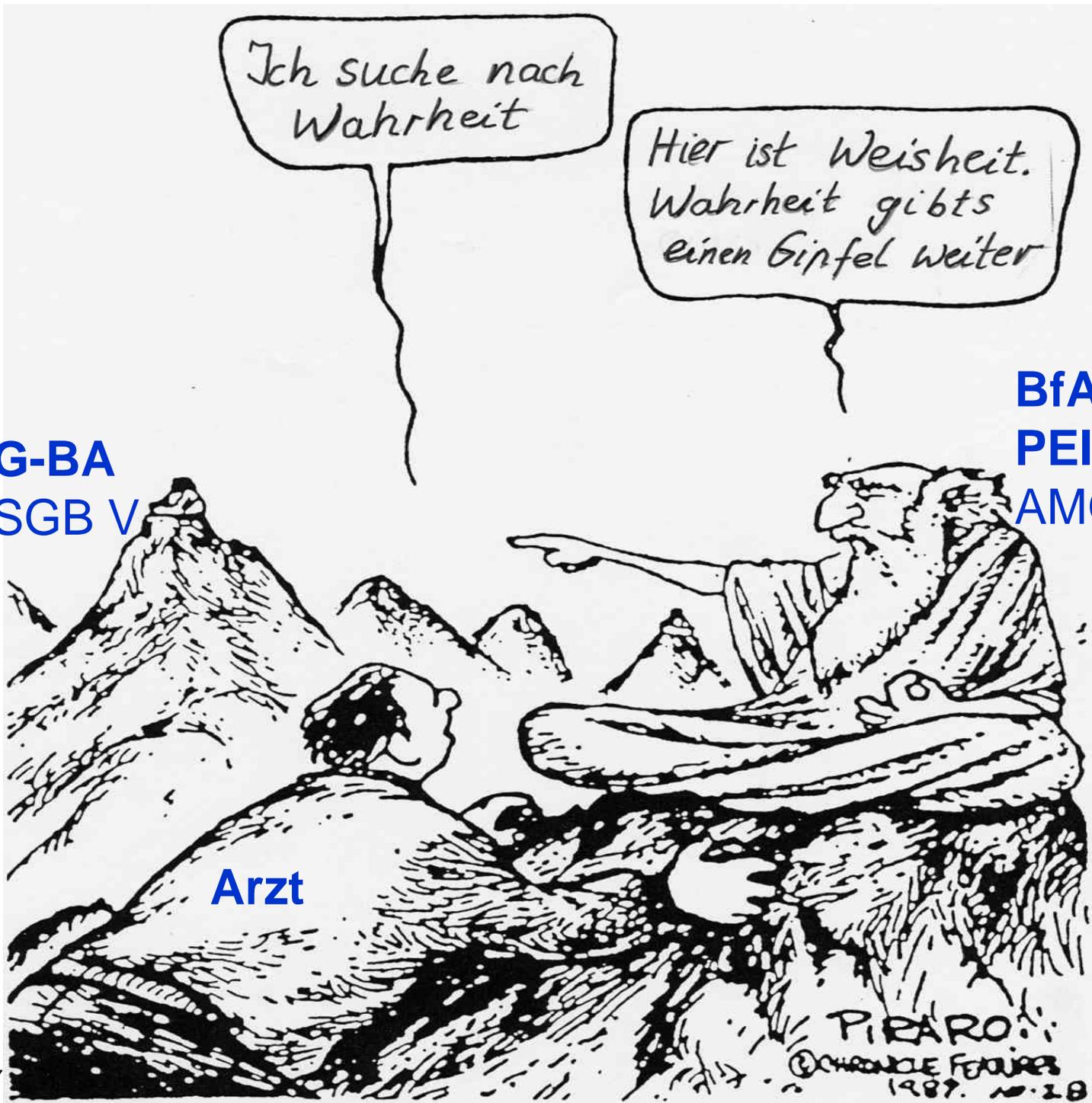
Off-Label Use: „Eine unendliche Geschichte“ *

- **Der Goldstandard ist die Zulassung**
Kompetent, aber schwerfällig/schmalspurig
- **Off-label Use ist kein Marketing Tool**
Strafzahlungen im 3-stelligen MIO-Bereich (USA)
- **„Es gibt Krankheitsbilder, bei denen ein die Zulassungsgrenzen überschreitender Einsatz eines Medikamentes medizinisch notwendig und therapeutisch zweckmäßig sein kann“ ****
Dynamik des medizinischen Fortschritts überholt den Zulassungsstatus
- **Dieser Einsatz erfordert eine Bewertung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse**

Zusatznutzen	bestmögliche Behandlung nach AMG nicht
Anwendungssicherheit	an die zugelassene Indikation gebunden...
Wirtschaftlichkeit	... aber die Erstattung nach SGB-V

* Prof. Hess, G-BA

** Prof. Ludwig für ehem. Off-Label Expertengruppe



G-BA
SGB V

Arzt

BfArM
PEI
AMG

Anwendung von Arzneimitteln vor oder außerhalb der Zulassung

Wie soll das nun gehen?

- **Off – Label – Use**

 - Verbesserung der Datenlage

 - Konsens (Expertengruppen nach § 35b SGB V)

- **Off – License – Use**

 - Compassionate use

 - “named patient basis”

 - “cohorts of patients”

Maßnahmen zur Verminderung der regulatorischen Lücke

 - Orphan Medicinal Products

 - Kinderverordnung

 - Effiziente Zulassungsverfahren

BSG Urteil

vom 19.03.2002 (AZ B 1KR 37/00R)

Ausnahmen für den Off-Label Use

- Schwerwiegende Erkrankung *und*
- keine andere Therapie verfügbar *und*
- begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg (aufgrund der Datenlage)

Davon kann ausgegangen werden, wenn

Zulassung beantragt und Phase III veröffentlicht mit den Ergebnissen einer klinisch relevanten Wirksamkeit oder eines Nutzens bei vertretbaren Risiken

oder

Erkenntnisse veröffentlicht mit **zuverlässigen Aussagen über Qualität und Wirksamkeit**, aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen **Konsens über den voraussichtlichen Nutzen** besteht

Urteil des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005

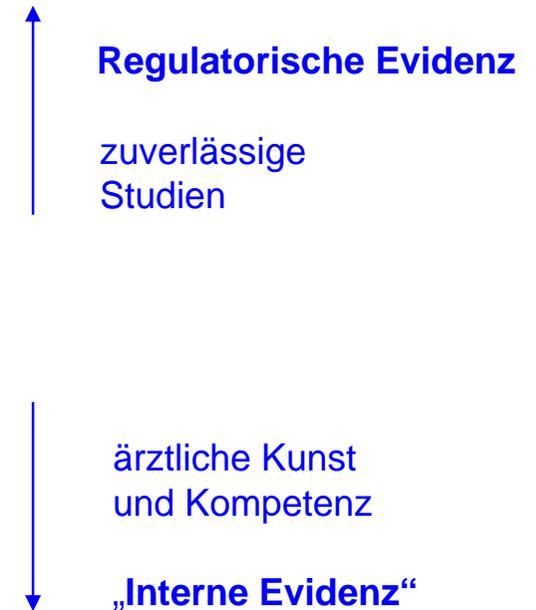
Es ist mit den Grundrechten aus Art. 2 Abs. 1 GG in Verbindung mit dem Sozialstaatsprinzip und aus Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG nicht vereinbar, einen gesetzlich Krankenversicherten, für dessen lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, **wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.**



BUNDESVERFASSUNGSGERICHT
- 1 BvR 347/98 -

Evidenzbasierte Medizin und Entscheidungsfindung

Hierarchiestufen externer Evidenz	
Evidenzstufe	Evidenz-Typ
I a	Evidenz aufgrund von Metaanalysen, kontrollierter Studien
I b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie, ohne Randomisierung
II b	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (zum Beispiel Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-konferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten



EbM - *unantastbare Quelle der Nutzenbewertung?*

oder - *eine Methode zur Vernichtung medizinischer Erkenntnisse?*

Verbesserung der Datenlage

- **Phase – IV – Studien der Pharmazeutischen Hersteller (RCTs)**
Nutzen der Arzneimittel: Produktoptimierung
- **Nicht-kommerzielle Studien (IITs)**
Nützlichkeit der Patientenversorgung: Therapieoptimierung
- ∅ **Nicht-interventionelle Studien (Register, AWB)**
Regulatorisch und erkenntnistheoretisch ungeeignet

„Nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben“

EU-DIRECTIVE, (14) der Erwägungen

Konsens zur Datenlage

Einrichtung von Expertengruppen (Erlass vom 31. August 2005)

- Onkologie
- Infektiologie (Schwerpunkt HIV / AIDS)
- Neurologie / Psychiatrie

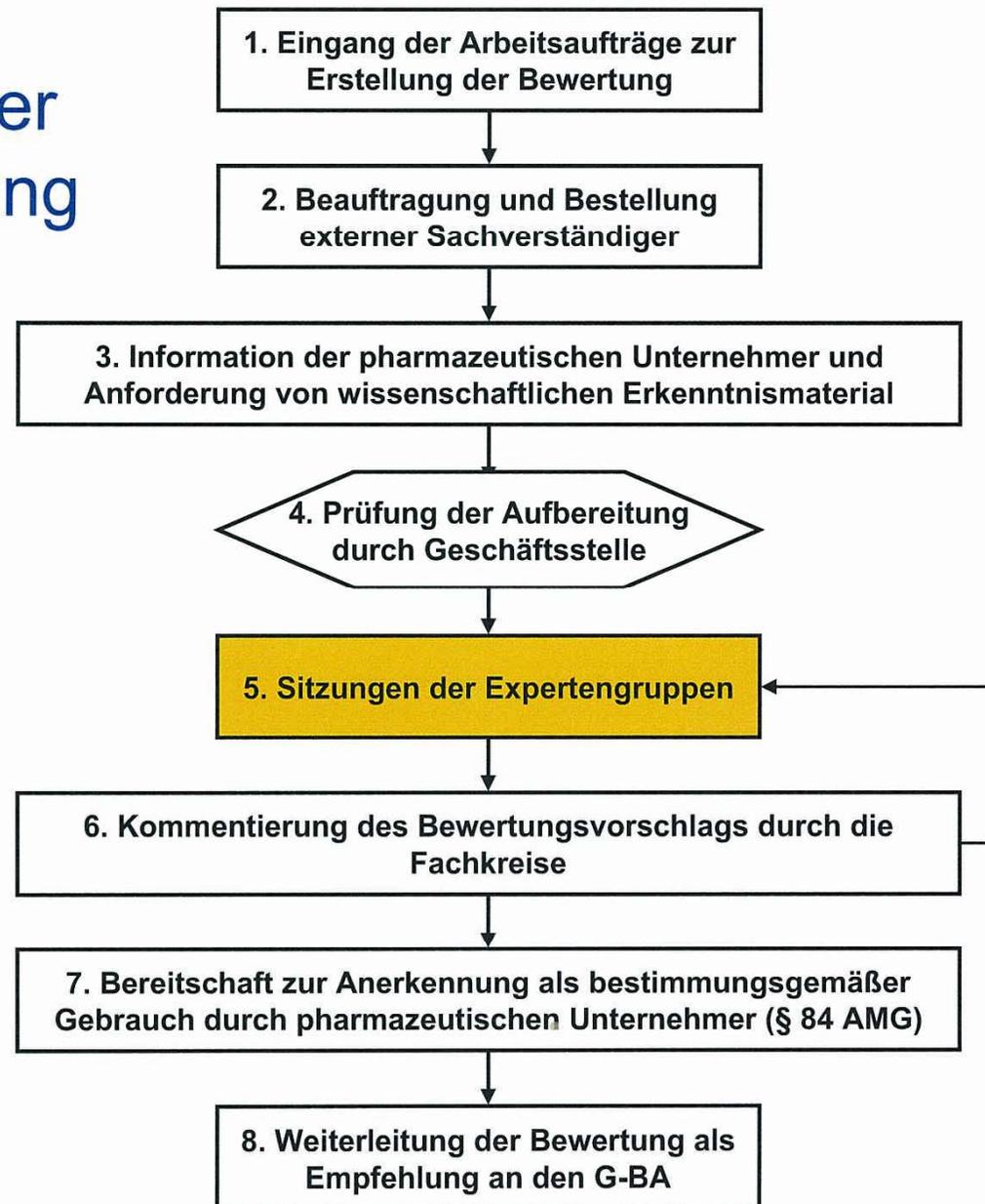
Eigenes Expertengremium

- Kinderheilkunde (KAKJ)

Aufträge werden vom G-BA vergeben

- Empfehlungen der Expertengruppen
- Umsetzung in den AMR
 - Teil A = “verordnungsfähig”
 - Teil B = “nicht verordnungsfähig”

Ablauf einer Aufbereitung



Off-License Use

"Compassionate Use"

Nach 21 part 313.34 CFR to treat patients with serious or immediately life-threatening diseases

Grundlagen- forschung Prälinik	Klinische Prüfungen			Zulassung	Post- marketing (Vertrieb)
	Phase 1	Phase II	Phase III		
3 - 4 Jahre	1	2	3 - 4	1 - 2 Jahre	
Labortestung	Sicherheit	Wirksamkeit	statistischer Beweis		
5.000	5	4	1 - 2		
Erfolgsrate 0.2 ‰	20%	25%	80%		

Parallel Track (AIDS)

"Single Patient" Use

Emergency Use

Treatment IND

Expanded Access Programs for Investigational Drugs

EAPs für imatinib (chronic myelogenous leukemia), trastuzumab (breast cancer) temozolomide (malignant gliomas), oxaliplatin (colorectal cancer) gemcitabine (pancreatic cancer), gefitinib (non-small lung cancer)

42 828 patients

“are effective mechanisms to provide investigational drugs and obtain additional safety information from larger, more heterogeneous populations”

Talarico, Pazdur (FDA)

Anreize für Zulassungserweiterungen: ORPHAN und Kinder-VO

ORPHAN Medicinal Products

Ermäßigung der Zulassungsgebühren; max. 10-jähr. Marktexklusivität;
Beratung der Prüfprotokolle

500 Arzneimittel Orphan Status

40 Arzneimittel EU-weite Zulassung

Kinderverordnung

u. a. Verlängerung des Patentschutzes bzw. 10-jähr.
Unterlagenschutzes um 6 Monate

„The right mix of experience, including pediatricians with current hands-on experience of clinical trials ... will be the key to success or failure of the ethical aspects of the regulation”

REPORT HOUSE OF LORDS, 2006

Eine Reduktion der regulatorischen Lücke wird auch von einer gesteigerten Effizienz der Produktentwicklung abhängen

„Flexible Regulatory Approaches“

FDA Guidance for Industry

- In der Onkologie können Phase II Studien als Grundlage für die Genehmigung gelten
- Phase III Studien sind dann „*post approval standard of care... in conjunction with a cooperative group*“

CRITICAL PATH INITIATIVE der FDA, 2006

- Bessere Extrapolationsmethoden
- Bridging studies
- Surrogatendpunkte (auch nicht validierte)
- Nutzung der Pharmakogenetik
- Subtypen der Erkrankung (z.B. bei Depression)

JAMA 295,17 (2006)
Brian L Strom



Akzeptanz mit Auflagen, z. B. 28 (3) AMG, auch AWBs (NIS/PASS)

Zusammenfassung „Off-Label“ Use

Ziel: Off-Label use vermeiden

Arzneimittelentwicklung ist mit der Zulassung nicht beendet

Der medizinische Fortschritt überholt den Zulassungsstatus

Die bestmögliche Versorgung jenseits der Zulassung erfordert einen Konsens

z. B. Expertenkommission nach § 35b Abs. 3 SGB-V

Hoher Evidenzlevel

*in den meisten Fällen
BSG Urteil v. 19.3.02*

EBM

„Interne“ (niedrige) Evidenz

*z. B. bei seltenen Erkrankungen
Bundesverfassungsgericht v. 6.12.05*

Neben RCTs der Industrie können nicht-kommerzielle Studien einen Beitrag leisten, den „off-label“ Use (zu reduzieren oder) zu bewerten

nach den Prinzipien der medizinischen Forschung

Anreize für Zulassungen/effiziente Zulassungsverfahren

Orphan und Kinder-VO / “Conditional approval“ mit der Möglichkeit von NIS/PASS in der Nachzulassung

Rechtsverordnung für Compassionate Use ist überfällig

möglichst nach dem Vorbild der Treatment-IND (Dokumentation!)

Im Mittelpunkt steht der Nutzen für den Patienten

Off-Label-Use aus Sicht der Krankenkassen

Heidelberg, 17. Juli 2008

Dr. med. Lili Grell
**Leiterin des Fachreferats Arzneimittel/
Neue und unkonventionelle Heilmethoden**

MDK Westfalen-Lippe
Geschäftsführer Dr. med. Holger Berg
Ärztlicher Direktor Dr. med. Ulrich Heine
Burgstr. 16 – 48151 Münster

E-Mail: LGrell@mdk-wl.de

Off Label aus Sicht der Krankenkassen



Sicht des Medizinischen
Dienstes

Zentrale Regelungen

- Off-Label-Expertengruppen
- Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Wie arbeitet der MDK?

- Begutachtung des Off-Label-Einsatzes
- Was braucht der MDK?
- Begutachtungen im MDK Westfalen-Lippe

Off-Label Expertengruppen

§ 35 b SGB V

(3) 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, beruft das Bundesministerium für Gesundheit Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Absatz 2 Satz 1 gilt entsprechend. Eine entsprechende Bewertung soll nur mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmens erstellt werden.

§ 35 b SGB V

(2) Die Bewertungen nach Absatz 1 werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zugeleitet. Sie sind in geeigneten Abständen zu überprüfen und erforderlichenfalls anzupassen. Bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Bewertung auf Antrag der Hersteller zu überprüfen.

- Onkologie
- HIV/AIDS
- Neurologie/Psychiatrie

Mitglieder der Expertengruppe Onkologie



6 Fachexperten, 2 MDK, 1 Biometrie:

Prof. Dr. P. Drings

Prof. Dr. U. Keilholz
VORSITZ

PD Dr. S. Schmitz

Dr. S. Loibl



PD Dr. S. Krege

Prof. Dr. A. Heyll,
KCO

Prof. Dr. M. Freund

Dr. Lutz Edler

Dr. L. Grell, SEG 6

Ständige Gäste



- **Dr. Ulrike Holtkamp**



- **Prof. Dr. Torsten Strohmeyer**



Aufträge des G-BA „Onkologie“



- Carboplatin beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom
- Dexamethason bei akuter lymphatischer Leukämie
- Cromoglicinsäure bei Mastozytose
- Rituximab beim Mantelzelllymphom
- Trastuzumab in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms der Frau
- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
- Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL
- 5-Fluorouracil beim metastasierten Ösophaguskarzinom sowie in der neoadjuvanten Therapie
- 5-Fluorouracil bei metastasierten Kopf-Hals-Tumoren und in der neoadjuvanten Behandlungssituation
- 5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung
- Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung

Aufträge des G-BA „Onkologie“



- Etoposid bei Sarkomen in Kombination mit Carboplatin
- Etoposid bei Ewing-Sarkom in verschiedenen Kombinationen
- Porfimer-Natrium beim Klatskin-Tumor
- Doxorubicin bei rezidivierendem Gliom
- Systemische Anwendung von Interleukin-2 beim metastasierten malignen Melanom
- Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie
- Octreotid beim hepatozellulären Karzinom
- Temozolomid in der adjuvanten Behandlung des Glioblastoms
- Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom und cerebraler Metastasierung
- Doxorubicin beim Merkel-Zellkarzinom

Folgende Aufbereitungen liegen derzeit zur Kommentierung vor:

Onkologie:

IL-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom
(Größe: 3.23 MB) - (Kommentierungsfrist: 20.06.2008)

Neurologie/Psychiatrie:

Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter
(Größe: 359.13 KB) - (Kommentierungsfrist: 20.06.2008)

HIV / AIDS:

Derzeit liegen keine Aufbereitungen zur Kommentierung vor.

http://www.bfarm.de/cIn_030/nn_1199582/DE/Arzneimittel/3__nachDerZulassung/offLabel/wiss__aufbereitung.html

AMR

III. Carboplatin-haltige Arzneimittel

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß Nummer 24

a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

(NSCL)-Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel: Palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL)-Kombinationstherapie zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Erlotinib
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin

d) Spezielle Patientengruppe:

Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen
- Monotherapie

f) Dosierung: Bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve)

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen: Wiederholungen alle 3-4 Wochen

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Unverträglichkeit oder Progress
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind: Entfällt

Arzneimittel-Richtlinien Anlage 9



j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers: Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Carboplatin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

- APOCARE Pharma GmbH
- Bristol-Myers Squibb GmbH
- Cancernova GmbH
- cell Pharm GmbH
- EBEWE Pharma
- GRY-Pharma GmbH
- HEJAAL AG
- Mayne Pharma GmbH
- medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate
- mbH
- Medicopharm AG
- MPA Pharma GmbH
- Neocorp AG
- ribosepharm GmbH
- Stada Arzneimittel AG

Arzneimittel-Richtlinien Anlage 9



Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Carboplatin-haltigen Arzneimittel der Firma Onkoworks GmbH und Haemato-Pharm Gesellschaft für pharmazeutische Dienstleistungen u. Präparate mbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

Teil B

Folgende Wirkstoffe sind in den nachfolgend aufgelisteten zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig:

- I. Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease, First-Line-Therapie
- II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

Wie arbeitet der MDK?

Der MDK in Zahlen



15 MDK



233 Beratungsstellen

Personal MDK/MDS

2.045 Ärzte/Ärztinnen

1.273 Pflegefachkräfte

29 nicht ärztliche Heil-
und Gesundheitsberufe

2.730 nicht gutachterlich tätiges
Personal im medizinischen
Bereich

583 Verwaltungsmitarbeiter

119 Personal der Wirtschaftsdienste

51 Auszubildende



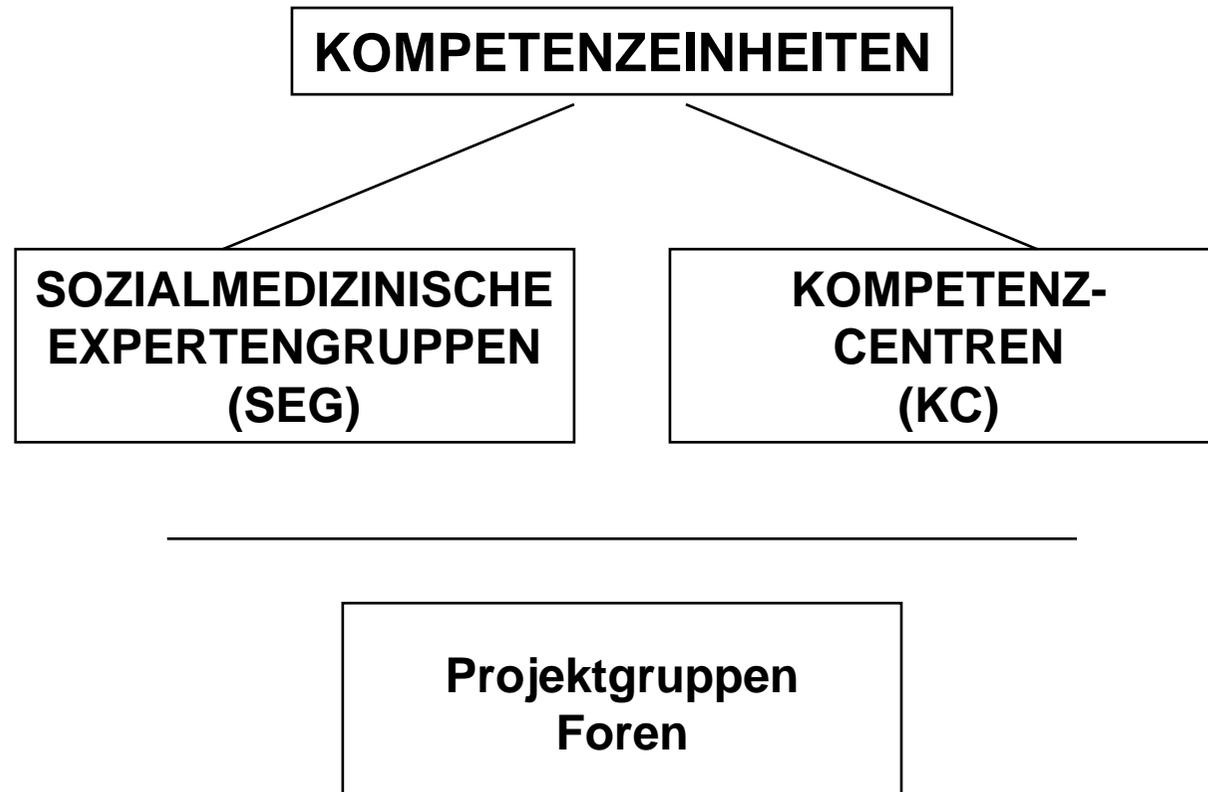
6.830 Mitarbeiter (gesamt)

(Stand: 31.12.2005)

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter	Gesamt	davon weiblich	davon männlich
Ärztinnen / Ärzte	218	88	130
Pflegefachkräfte	111	87	24
Orthopädiemechaniker-Meister/in	2	1	1

- 19 Ärzte „Schwerpunktgutachter“ für AZ und NUB
- Fachreferat – 2 Mitarbeiter
- Anbindung der SEG 6 „Arzneimittelversorgung“ der MDK-Gemeinschaft

ZUSAMMENARBEIT IN DER MDK/MDS-GEMEINSCHAFT



Aufgaben Kompetenzeinheiten

Kompetenz-Centren

- **Medizinische Systemberatung**
- **Unterstützung in Versorgungsstrukturfragen**

Sozialmedizinische Expertengruppen

- **Erarbeitung von Grundlagen für die Begutachtung**
- **Gutachterliche Einheitlichkeit**

Kompetenzbündelung in der MDK/MDS-Gemeinschaft



ORGANISATION KOMPETENZEINHEITEN

	KC	SEG
Ansiedlung an einen MDK	X	X
Leiter vollschichtig tätig	X	X
Zuordnung Personal aus MDK („Budget“)		X
Finanzierung SPIK / MDK	X	
Finanzierung MDK		X
Professionelles Auftragsmanagement	X	X
Berichtswesen	X	X
Begleitung durch Beirat	X	
Koordinierung durch MDS	X	X

Kompetenzbündelung in der MDK/MDS-Gemeinschaft



SEG	Bezeichnung	MDK/MDS	Leiter	Arbeitsfelder
1	Leistungsbeurteilung / Teilhabe	NIESA	Fr. Dr. Grotkamp	Reha / Prävention / AU / Heilmittel
2	Pflege /Hilfebedarf	BY / WL	Hr. Dr. Gerber/ Fr. Dr. Gansweid	Begutachtungsfragen / QS
3	Versorgungsstrukturen	RPF	Hr. Dr. Dziuk	Amb./stat. Vers. / REHA / Epidemiologie
4	Vergütung und Abrechnung	BW	Hr. Dr. Lemminger	Vergüt.fragen amb./stat. Prüfkriterien
5	Hilfsm. / Medizinprodukte	HES	Hr. Dr. Fergenbauer	Bewertung HIMI / Abgrenz.fragen
6	Arzneimittelversorgung	WL	Fr. Dr. Grell	Vertragl.Amb.Arzneim.-Versorg. Besondere Fragestellungen
7	Methoden-/ und Produktbewertung	MDS	Hr. Dr. Kreck	Bewertung/Beratung neuer und etablierter Verfahren

SEG 6 „Arzneimittelversorgung“

Medizin-
produkte



Themen

- Überwiegend Systemberatung
 - G-BA
 - Off-Label-Expertengruppen

Auftraggeber

- ca. 65 % Auftraggeber Spitzenverbände
- ca. 25 % MDS/MDK-Gemeinschaft

Erstellung von

- Grundsatzstellungennahmen
- Grundlagen der Begutachtung (Propädeutik)
 - Begutachtungsanleitungen
 - Arbeitshilfen

Grundsatzstellungennahmen

- Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren bei der AMD unter besonderer Berücksichtigung von Ranibizumab, Lucentis®
- Immunglobuline bei Multipler Sklerose
- Monotherapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie mit oralem Sildenafil und Kombinationsbehandlung mit inhalativem Iloprost und Sildenafil oder Bosentan oder Beraprost

Grundlagen der Begutachtung (Propädeutik)

- Begutachtungsanleitung zu einzelimportierten Arzneimitteln
- **„Hinweise zur Begutachtung“: Off-Label-Use - Arbeitshilfe der SEG 6 (Neufassung vom 06.02.2008)**
- Arbeitshilfe zur Begutachtung von Arzneimitteltherapien in Zusammenhang mit Krankenhausbehandlung (SEG 4 und 6)

Begutachtung des Off-Label-Einsatzes



Off-Label-Use

**Hinweise zur Begutachtung
zur internen Verwendung durch die MDK-Gutachter**

SEG 6
Sozialmedizinische Expertengruppe
"Arzneimittelversorgung"
der MDK-Gemeinschaft

Stand: 06.02.2008

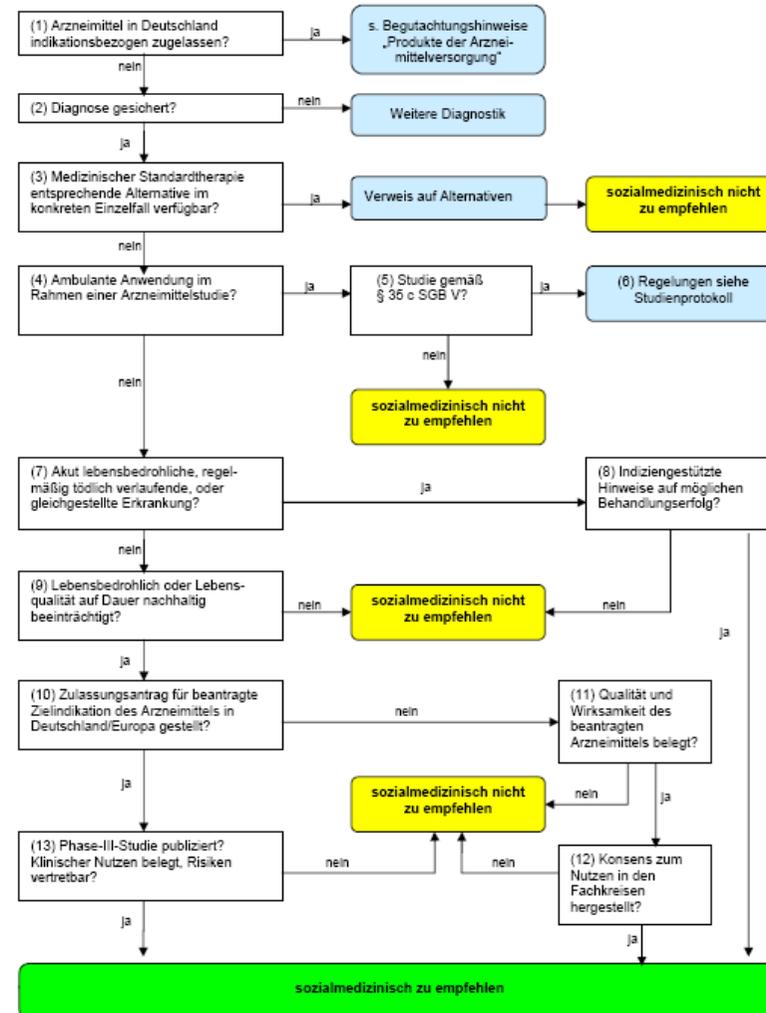
Definition der FDA:

"Use for indication, dosage form, dose regimen, population or other use parameter not mentioned in the approved labeling."

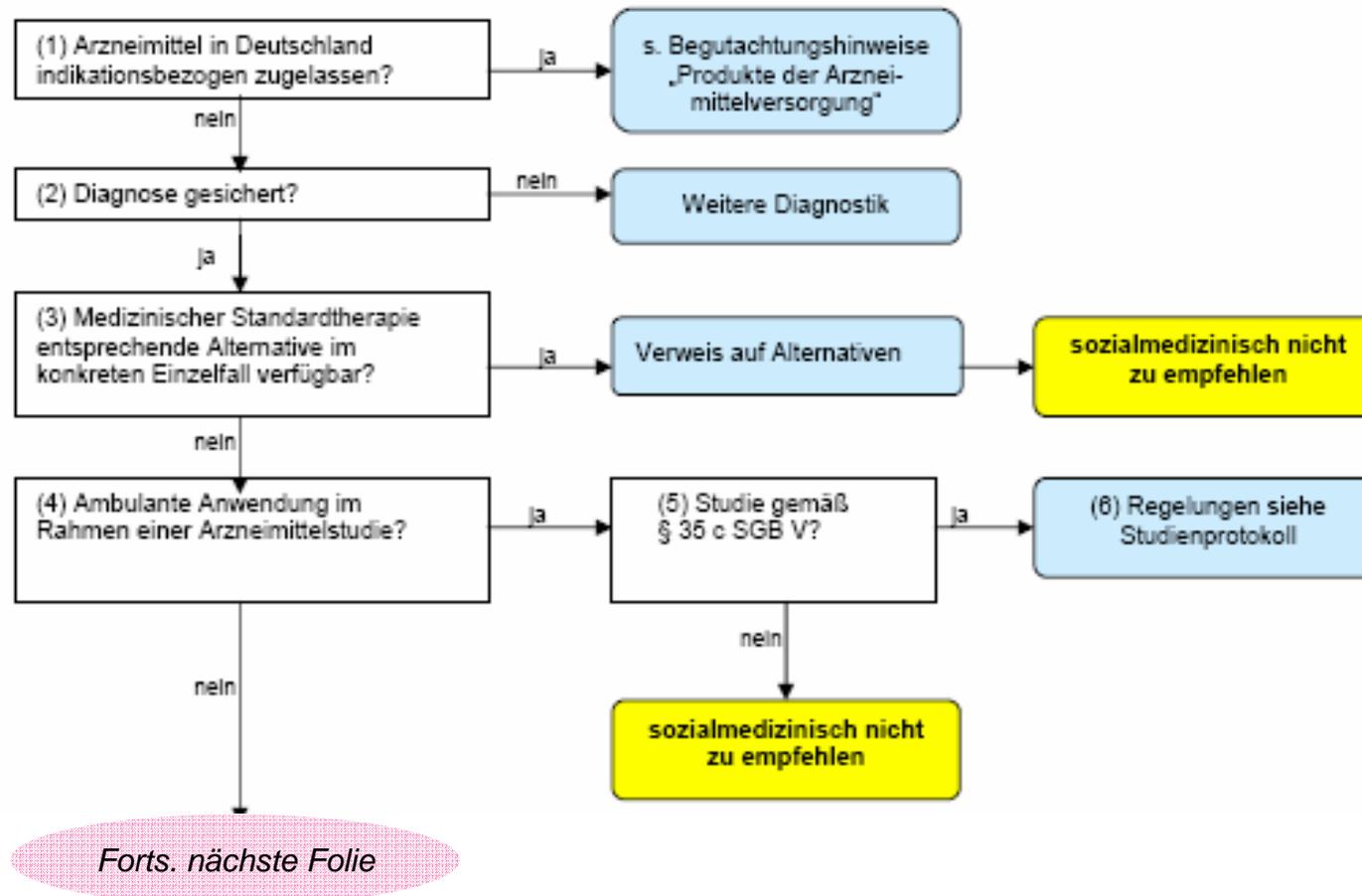
„outside the terms of the marketing authorization“

EMA/CHMP: Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by paediatric population,
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/23591005endraft.pdf>
[17.01.2008].

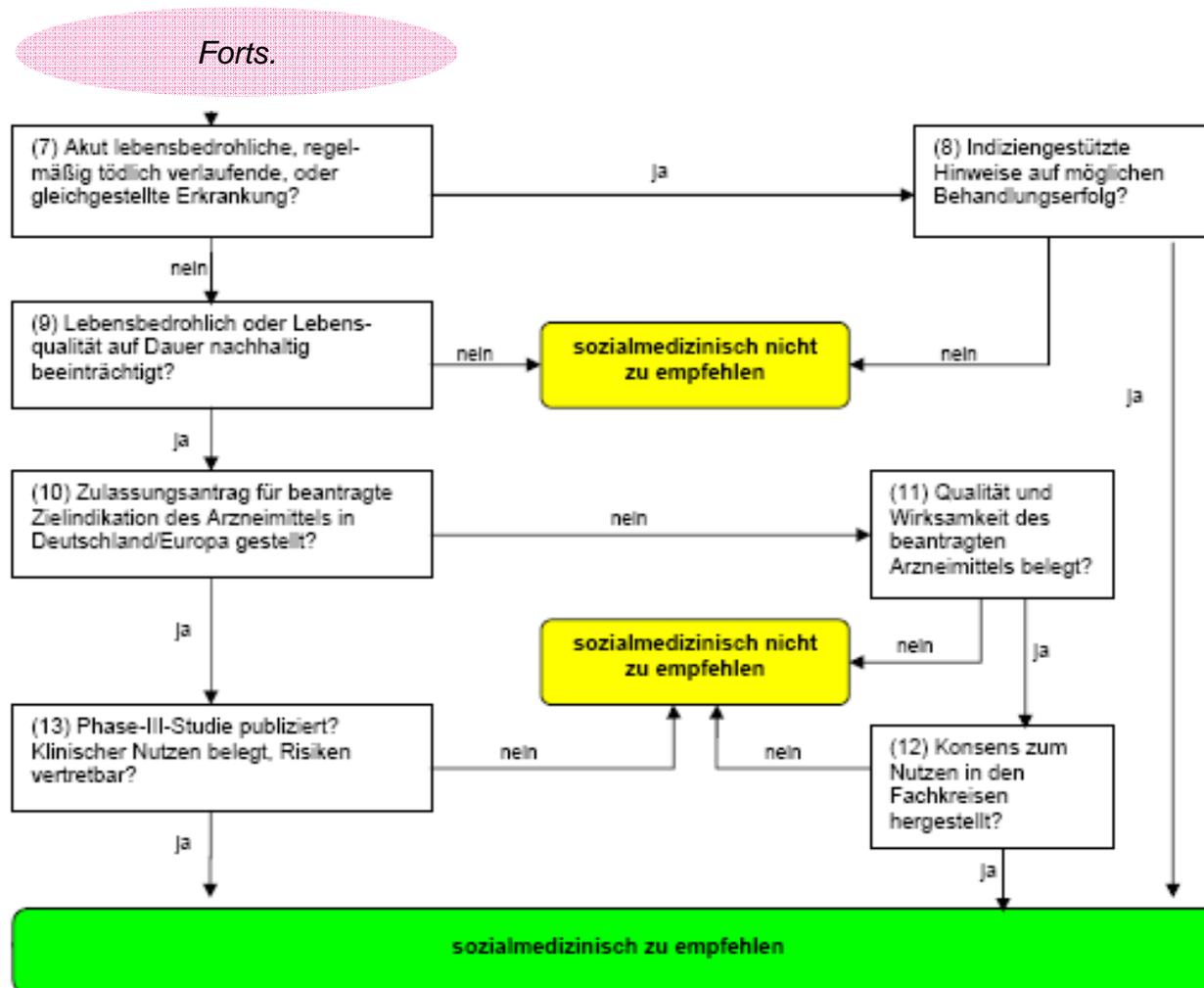
Begutachtungshinweise Off-Label-Use



Begutachtungshinweise Off-Label-Use



Begutachtungshinweise Off-Label-Use



„Lebensbedrohlich“



Lebensbedrohlichkeit trifft zu bzw. ist nach BSG-Urteilen zu erwägen beispielsweise bei:

- Zölkumkarzinom Stadium III mit Lymphknotenmetastasen und unklarem Fernmetastasenstatus (BSG: Urteil vom 04.04.2006, B 1 KR 7/05 R);
- Schwere sekundäre pulmonale Hypertonie (NYHA Stadium IV) als Folge eines CREST-Syndroms (BSG: Urteil vom 26.09.2006; Az.: B 1 KR 1/06 R)

Nicht „lebensbedrohlich“



Das BSG sieht folgende Erkrankungen nicht als gleichgestellt an:

- Prostatakarzinom im Anfangsstadium ohne Hinweis auf metastatische Ansiedlungen (BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 12/05 R, zur interstitiellen Brachytherapie mit Permanent-Seeds)
- Muskelleiden (Myopathie wegen eines MAD-Mangels), welches zu Schmerzen und im Falle der betroffenen Patientin zur Berufsaufgabe führte, wird als nachhaltige, die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende Krankheit angesehen, aber nicht als eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung (BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 12/04 R, zu D-Ribose)
- schweres Restless-Legs-Syndrom mit Suizidgefahr (BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 14/06 R),

Nicht „lebensbedrohlich“



- Z. n. Subarachnoidalblutung mit daraus resultierendem Hirntrauma mit gesundheitlicher Beeinträchtigung in Form von Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen im Hinblick auf Planungsvermögen und Handlungskontrolle sowie emotionaler Veränderung und Verhaltensauffälligkeiten, die die körperliche Unversehrtheit und Lebensqualität der Klägerin schwerwiegend beeinträchtigen, gleichwohl keine notstandsähnliche Extremsituation darstellen (BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 3/06 R zur Neuropsychologie).
- Kardiomyopathie bei Friedreich'scher Ataxie (BSG-Urteil vom 14.12.2006, Az.: B 1 KR 12/06 R)

Nicht „lebensbedrohlich“



- sekundär progrediente Multiple Sklerose (BSG-Urteil vom 27.03.2007, Az.: B 1 KR 17/06 R)
- chronisches Schmerzsyndrom (BSG-Urteil vom 27.03.2007, Az.: B 1 KR 30/06 R)
- Erblindung in 20 bis 30 Jahren (Nichtzulassungsbeschluss des BSG vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 16/06 B).

„Lebensbedrohlich“



Andererseits wird in einem BSG-Urteil (Az.: B 1 KR 12/04 R) die akut drohende Erblindung als eine Erkrankung angesehen, bei dem das Kriterium „zu erwägen“ wäre.

Dem Begriff einer lebensbedrohlichen Erkrankung sind solche Erkrankungen gleichzustellen.

„Indizien“



Je schwerwiegender eine Erkrankung und „hoffnungsloser“ die Situation ist, desto geringer sind die Anforderungen an die „ernsthaften Hinweise“ auf einen nicht ganz entfernt liegenden Behandlungserfolg. (Urteil des BSG vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R)

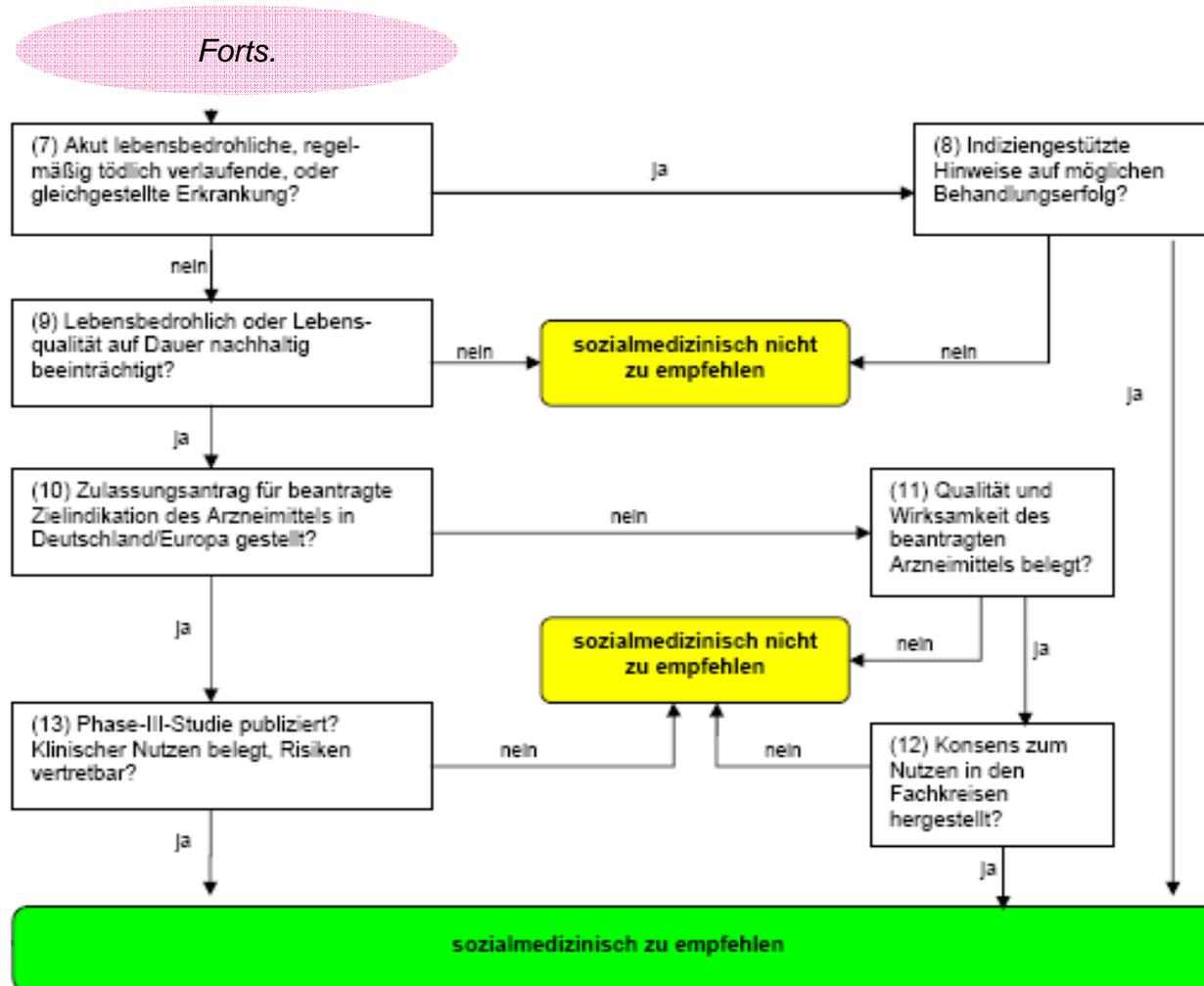
„Indizien“



„Dabei soll auch der fachlichen Einschätzung der Wirksamkeit einer Methode im konkreten Einzelfall durch die Ärzte des Erkrankten Bedeutung zukommen, aber nur abgeschwächt im Sinne einer ‚weiteren Bedeutung‘ (...). Mithin kann der Einschätzung des einzelnen Arztes eine ausschlaggebende Bedeutung nicht beigemessen werden, ... wenn ... die wissenschaftliche Diskussion und die Durchführung von Studien bereits in vollem Gange sind, sich schon zahlreiche Sachverständige geäußert haben sowie bereits Vergleiche mit anderen, in gleicher Weise Erkrankten möglich sind (...) und auch schon Ergebnisse vorliegen, die - sei es mangels Aussicht auf Heilung oder wegen unzuträglicher Nebenwirkungen - gegen die Anwendung einer Methode bzw. eines Arzneimittels sprechen.“

(Nichtzulassungsbeschluss des BSG vom 31.05.2006, Az.: B 6 KA 53/05 B)

Begutachtungshinweise Off-Label-Use



BSG-Urteil vom 19.03.2002
(Az: B 1 KR 37/00 R)



3a.

1. Erweiterung der Zulassung ist bereits beantragt und
2. die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der **Phase III** (gegenüber Standard oder Placebo) sind veröffentlicht und
3. eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken ist belegt

oder

**BSG-Urteil vom 19.03.2002
(Az: B 1 KR 37/00 R)**



3b. außerhalb eines Zulassungsverfahrens sind gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht, die über **Qualität und Wirksamkeit** des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und auf Grund deren in den einschlägigen Fachkreisen **Konsens** über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.

Was braucht der MDK ?

*Dr. med. Beispiel
Krumme Str. 3
00063 Bad Irgendwo*

Bad Irgendwo, 29.02.2002

Westfalen-Lippe

*An die KK Bad Irgendwo
00064 Bad Irgendwo*

KK Bad Irgendwo
Eingang: 30.02.2002

MDK Paderborn
Eing.: 31.02.2002
Nr.: 000622-100000

**Sehr geehrte Damen und Herren,
die Patientin XY muss dringend im Rahmen
des Off-Labels weiterhin erfolgreich mit
Interferon behandelt werden.
Auf einer Konsensuskonferenz unserer
Fachgruppe im Mai 2001 wurde die Therapie
empfohlen. ...**

...

Die KV hat mir mitgeteilt, dass ich einen Antrag auf Kostenerstattung bei Ihnen stellen soll. Dies ist auch notwendig, da die Therapie teuer ist. Ich habe ein Privatrezept ausgestellt, um mein Budget zu schonen.

Ich bitte um umgehende Antwort, um die Gesundheit der Patientin nicht zu gefährden.

Mit freundlichem Gruß

Dr. med. Beispiel

Welche Krankheit ?

Welches Interferon ?

Welches Medikament ?

Welche Kosten ?

Welche Datenlage ?

Budget?

Therapieregime

Welches Arzneimittel – Handelsname
Dosis etc.

Angaben zum individuellen Patienten/in

Diagnose

Krankheitsverlauf

aktuelle Beeinträchtigung

Vortherapien

Wirksamkeitsbelege

- Metaanalysen
- HTA
- Phase III? oder geringer
- Konsens – Leitlinien?

schnell: Literatur im Original übermitteln

Begutachtungen im MDK Westfalen-Lippe

Anlass: Off-Label

2007

Häufigste Begutachtungen im MDK WL 2007

• Avastin	14,0 %
• Amphetamine	6,0 %
• Clopidogrel	3,3 %
• Botulinumtoxin	3,0 %
• Cellcept	2,7 %
• Immunglobuline	2,0 %
• Triamcinolon intravitreal	1,5 %
	<hr/>
	32,5 %

Avastin

ICD:

B (Infektionen)

C (bösartige Neubildungen)

E (Stoffwechsel)

H (Augenerkrankungen)

Häufigste Indikation für Avastin

H35.3 - Makuladegeneration

Off-Label-Begutachtung:
In 88 % keine Kostenübernahme
angeraten

Wichtigste Gründe:

- Arzneimittel ist für die Indikation zugelassen oder wirkstoffgleiches zugelassenes Arzneimittel im Markt
- Alternative Behandlungsmöglichkeit

Positives Gutachten des MDK ist
nicht gleich Kostenübernahme

Zahlen oder schneller sterben

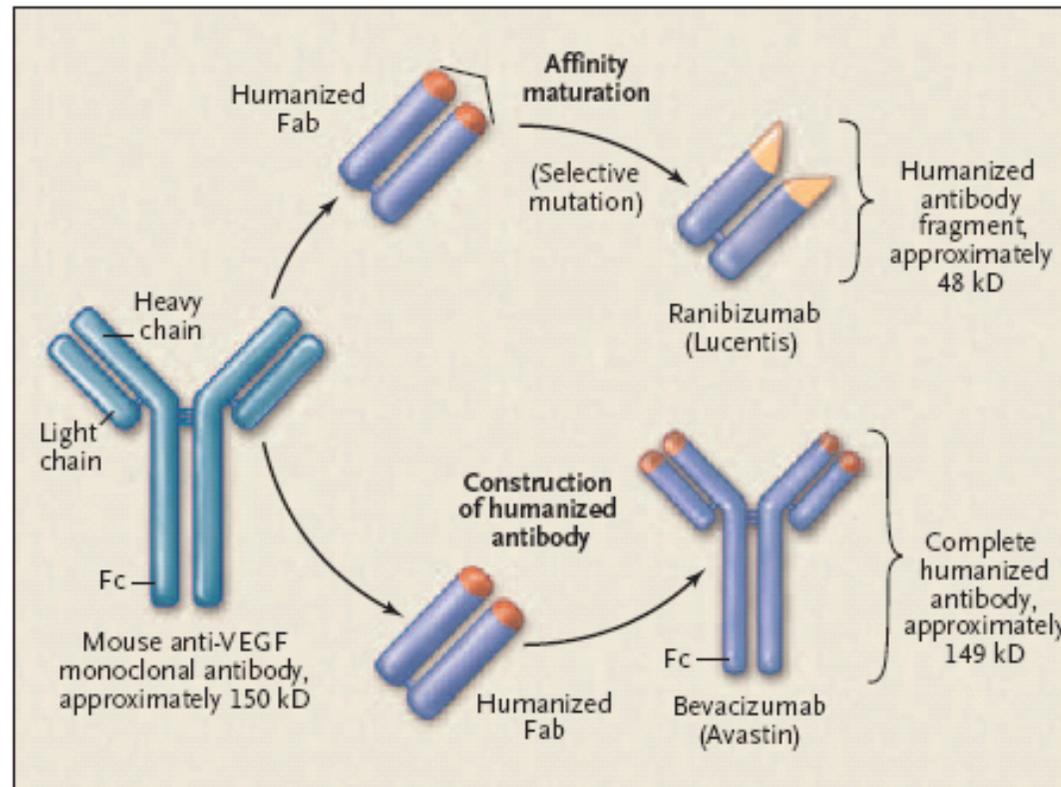
- Krankenkassen übernehmen Kosten nur noch für
zugelassene Krebs-Medikamente -

**... ziehe sich die Barmer „nicht auf Rechts-
positionen zurück, die die Menschlichkeit
missachten“.**

**Sie werde ... im Zweifel den Medizinischen
Dienst einschalten.**

**Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren
bei der AMD unter besonderer Berücksichtigung
von Ranibizumab, Lucentis®**

November 2006



Entnommen aus: R. Steinbrook: The price of sight - ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration, in: N. Engl. J. Med. 355 (2006), S. 1410.

Fazit:

Ranibizumab ist bezüglich des primären Outcome-Parameters „Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben nach 12 Monaten“ im direkten Vergleich der PDT überlegen. Bei den okkulten ohne klassische Anteile und minimal klassischen Formen zeigt sich eine Überlegenheit lediglich gegenüber der Scheininjektion.

Im Gegensatz zur PDT bzw. zu Pegaptanib zeigte sich in beiden Studien bei den hier untersuchten Subtypen, dass 33 % bzw. 40 % der Patienten eine Verbesserung von 15 Buchstaben und mehr unter der Behandlung aufwiesen. Im Mittel verbesserte sich die Sehfähigkeit um 7,2 Buchstaben bzw. 11,3 Buchstaben. In den Studien zur PDT bei den verschiedenen Subtypen bzw. zu Pegaptanib zeigte lediglich eine kleine Gruppe im Bereich von zirka 5 % eine vergleichbare Sehverbesserung.

Im Gutachten werden spezifizierte Bedingungen ... genannt, um im Einzelfall eine Kostenübernahme von Ranibizumab bei der altersbedingten Makuladegeneration aus sozialmedizinischer Sicht gesetzlichen Krankenkassen zu empfehlen.

...

Bevacizumab erfüllt die Kriterien des Bundessozialgerichts zum Off-Label-Use nicht. Eine Kostenübernahme von Bevacizumab kann nicht empfohlen werden.

DIE WELT vom 17. Oktober 2007

Umstrittene Therapie

Mit Darmkrebs-Mittel gegen Altersblindheit

Die Krankenkassen sparen weiter bei Behandlungen. Auch therapiefremde Medikamente sollen künftig helfen, die Gesundheitskosten zu senken. Doch die Pharma-Hersteller warnen vor hohen Risiken – sie wollen nicht für Behandlungsfolgen haften.

http://www.welt.de/wirtschaft/article1274418/Mit_Darmkrebs-Mittel_gegen_Altersblindheit.html

Arzneimittelhersteller

Schmidt droht Industrie mit Zwangszulassung

Von Peter Thelen

Gesundheitsministerin Ulla Schmidt hat Arzneimittelherstellern, die für neue entdeckte Anwendungsmöglichkeiten ihrer Produkte nicht freiwillig die Zulassung beantragen, mit Zwangsmaßnahmen gedroht. Der Anlass ist ein sich seit Monaten hinziehender Streit um das Augenmedikament Lucentis. Etliche Krankenkassen weigern sich das sehr teure Präparat zu bezahlen.

http://www.handelsblatt.com/News/Politik/Deutschland/_pv/grid_id/1206554/_p/200050/_t/ft/_b/1337965/default.aspx/schmidt-droht-industrie-mit-zwangszulassung.html



Vielen Dank!

Off-Label-Use

Therapeutisch geboten – rechtlich verboten?
Chance und Risiko für Arzt und Patient?

Rechtliche Vorgaben beim Einsatz von Off-Label-Präparaten





Off-Label-Use

Rechtliche Vorgaben

Nationales/europäisches Arzneimittelrecht

- Arzneimittel müssen, bevor sie in Deutschland in Verkehr gebracht werden, ein Zulassungsverfahren durchlaufen
- die Zulassung bestätigt die Wirksamkeit und Ungefährlichkeit für die vorgesehene Indikation bei Beachtung der Verabreichungsangaben

Haftungsrecht

- Therapiefreiheit berechtigt zum Off-Label-Use, u.U. kann sogar eine Rechtspflicht hierzu bestehen
- für Schädigungen des Patienten durch Off-Label-Use kann der Arzt haftbar gemacht werden

Wirtschaft-
lichkeit

ARZT im
Spannungsfeld

Haftungsrechtliche
Pflicht

Sozialrecht

- Versicherte haben Anspruch auf Verordnung verschreibungspflichtiger zugelassener Arzneimittel
- Off-Label-Verordnung zu Lasten der GKV nur bei Vorliegen der von BSG formulierten Voraussetzungen

Status quo

- bei Fehlen zugelassener Medikamente sind Off-Label-Behandlungen zum Teil geradezu erforderlich bzw. „Standard“, z.B. in der (Kinder-)Onkologie und bei pädiatrischen Erkrankungen sowie in der Neurologie, Psychiatrie, Gynäkologie sowie bei der Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen



Off-Label-Use

Vortragsinhalte

- Wann liegt Off-Label-Use vor?
- Off-Label-Use auf Kosten der gesetzlichen Krankenkasse?
- Haftungsrechtliche Relevanz und haftungsrechtliche Anforderungen beim Off-Label-Use
- Gefährdung des Versicherungsschutzes durch Off-Label-Use?
- Fazit



Off-Label-Use

Voraussetzungen

- Off-Label-Use bedeutet, dass ein Medikament außerhalb seiner arzneimittelrechtlichen Zulassung eingesetzt wird
- relevante Aspekte der Zulassung sind Anwendungsgebiet und Darreichungsform, aber auch Anwendungsmodalitäten wie Dosierung, Einnahmezeitpunkt und Behandlungsdauer
 1. Anwendungsgebiet
 - die Indikation, zu deren Beeinflussung das Medikament entsprechend seiner Zulassung eingesetzt werden soll
 2. Darreichungsform und Dosierung
 - ob auch der Einsatz eines Arzneimittels abweichend von der genehmigten Darreichungsform oder den zugelassenen Anwendungsmodalitäten, z.B. in höherer Dosierung als vorgesehen ein Off-Label-Use ist, ist noch nicht eindeutig geklärt, das BSG tendiert aber eher zu einer engen Auslegung (vgl. Ilomedin-Entscheidung, B 1 KR 1 /06))



Off-Label-Use

Konsequenzen für die Praxis

- eine Dosierungsanpassung nach unten, z.B. bei älteren Patienten, dürfte keinen Off-Label-Use darstellen, da die geringere Dosis ja gerade den individuellen Patientenbedürfnissen anpasst ist und der Arzt damit seiner Sorgfaltspflicht gerecht wird
- zu berücksichtigen ist, dass es nach Auffassung des BSG nicht ausreicht, sich zur Beurteilung der Frage eines zulassungsüberschreitenden Gebrauchs nur nach der „Roten Liste“ zu richten, da diese nicht den gesamten Text der Fachinformation wiedergibt
- die Anwendung von in Deutschland (noch) nicht zugelassenen Arzneimitteln wird vom Begriff „Off-Label-Use“ nicht erfasst



Off-Label-Use

Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse

- vor der Verordnung eines Medikaments, das nicht in der Positivliste der Arzneimittelrichtlinie (Anlage A) gelistet ist, ist zur Vermeidung von Erlösausfällen bzw. Arzneikostenregressen zu prüfen, ob die vom BSG formulierten **Ausnahme-Voraussetzungen** vorliegen:
 - Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung
 - es ist keine andere Therapie verfügbar
 - es besteht die begründete Aussicht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann, wenn entweder
 - die Zulassungserweiterung bereits beantragt ist und Ergebnisse der klinischen Prüfung Phase III veröffentlicht sind und die eine klinisch relevante Wirksamkeit bei vertretbaren Risiken belegen
 - oder
 - außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht worden sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wirtschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen besteht



Off-Label-Use

Haftungsrechtliche Relevanz

- der Arzt ist aufgrund seiner Therapiefreiheit berechtigt, ein Medikament zulassungsüberschreitend einzusetzen; Adressat der Zulassungsvorschriften des AMG ist der pharmazeutische Unternehmer
- bei Fehlen zugelassener Medikamente ist eine Off-Label-Behandlung geradezu erforderlich bzw. „Standard“, so dass im Einzelfall sogar eine Rechtspflicht zur Off-Label-Therapie bestehen kann
- die Pflicht der gesetzlichen Krankenkasse zur Kostenerstattung ist für die haftungsrechtliche Beurteilung unerheblich
- für die Haftung ist maßgeblich, ob die Off-Label-Verordnung dem medizinischen Standard entspricht
- für Schäden des Patienten durch den Off-Label-Use kann der Arzt im Einzelfall haftbar gemacht werden



Off-Label-Use

Haftungsrechtliche Relevanz – Beispiel, OLG Köln VersR 1991, 186

Sachverhalt:

- zweijähriges Kind mit Verdacht auf Herpesviren-Enzephalitis
- auf den vom Gutachter geforderten Einsatz von Aciclovir hatten die Ärzte verzichtet, da dieses zum damaligen Zeitpunkt für die Behandlung der Herpes- Enzephalitis noch nicht zugelassen war

Entscheidung des Gerichts:

- unterlassene Gabe von Aciclovir stellt einen groben Behandlungsfehler (Beweislastumkehr!) dar
- die Ärzte konnten nicht beweisen, dass die eingetretene Hemiparese auch beim Einsatz von Aciclovir eingetreten wurde
- Verurteilung zu Schadensersatz und Schmerzensgeld

„Das Arzneimittelrecht verbietet nicht, ein Medikament, das gegen bestimmte Erkrankungen „auf dem Markt“ ist, auch gegen eine andere Erkrankung einzusetzen, wenn dies medizinisch geboten ist.

Dies sei jedenfalls dann der Fall, wenn es medizinisch-wissenschaftlich erprobt ist und die Nebenwirkungen bekannt sind, was auf Aciclovir zutreffe.“



Off-Label-Use

Haftungsrechtliche Relevanz

- eine Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers besteht grundsätzlich nur bei einem „*bestimmungsgemäßen Gebrauch*“ von Arzneimitteln, § 84 Abs. 1 Nr. 1 AMG, d.h.
 - beim Einsatz im Rahmen der Zulassung
- und
- in Fällen, in denen der Arzneimittelhersteller durch sein Verhalten (z.B. Vertrieb/Beratung/Duldung eines standardgemäßen „Off-Label-Use“) ein Arzneimittel für neue, nicht zugelassene Indikationen zum „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ freigegeben hat



Off-Label-Use

Haftungsrechtliche Anforderungen

1. Facharztstandard, Nutzen-Risiko-Analyse

- es darf kein Medikamenten verordnet werden, das wegen seiner Gefährlichkeit außer Verhältnis zum Behandlungsziel steht
- es muss die „im ganzen risikoärmere Alternative“ gewählt werden, um den Patienten keinen vermeidbaren Risiken auszusetzen
- vor Beginn der Therapie muss der Arzt eine individuelle auf den Patienten bezogene Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen

2. Aufklärungs- und Hinweispflichten

- kommen schwerwiegende Nebenwirkungen eines Medikaments in Betracht, ist neben dem Hinweis auf die Gebrauchsinformation auch eine persönliche Aufklärung durch den verordnenden Arzt erforderlich (BGH Urt. v. 15.03.05 –VI ZR 289/03)
- daneben ist auch über den Off-Label-Use als solchen aufzuklären, d.h. Einsatz eines Medikaments ohne „Gütesiegel“

3. Dokumentation

- Nutzen-Risiko-Abwägung zur Rechtfertigung der Entscheidung für den Off-Label-Use und Aufklärungsgespräch



Off-Label-Use

Gefährdung des Versicherungsschutzes?

- maßgeblich für den Umfang des Versicherungsschutzes sind die individuellen Versicherungsbedingungen zwischen Arzt/KH und Haftpflichtversicherung
- die Bedingungen der Haftpflichtversicherungen gewähren Versicherungsschutz für Behandlungen, „*soweit diese in der Heilkunde anerkannt sind*“
- Deckungsschutz besteht somit bei allen Off-Label-Anwendungen, die sich als „Behandlungsstandard“ etabliert haben und in denen die vom BSG aufgestellten Voraussetzungen zur zulässigen Off-Label-Verschreibung vorliegen (Sandogobulin-Entscheidung vom 19.03.2002)
- für darüber hinausgehende Fälle sollte der Arzt zur eigenen Absicherung eine entsprechende Absprache mit dem Versicherer treffen



Off-Label-Use

Fazit

- kommt eine Off-Label-Anwendung eines Arzneimittels in Betracht, muss der Arzt jeden Einzelfall aus verordnungs- und haftungsrechtlichen Gesichtspunkten sorgfältig prüfen
- liegen die entsprechenden Voraussetzungen vor, ist der Off-Label-Einsatz unproblematisch
- der Patient muss über die Arzneimittelverordnung außerhalb der Zulassung und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt werden und sein Einverständnis geben (Dokumentation!)
- Hilfsmittel: Anlage A zu den Arzneimittel-Richtlinien zu anerkannten Off-Label-Use-Indikationen nach Empfehlung der Expertengruppe und Anerkennung des Herstellers als „bestimmungsgemäßer Gebrauch“



Off-Label-Use

Fazit

Therapeutisch geboten – rechtlich verboten?
Chance und Risiko für Arzt und Patient?

Off-Label-Use

Therapeutisch geboten – rechtlich verboten?

Chance und Risiko für Arzt und Patient?



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Rechtsanwältin
Saskia Heilmann
E-Mail: RAin-Saskia.Heilmann@t-online.de

Off label use in der Onkologie

Dirk Jäger
Medizinische Onkologie
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Universitätsklinik Heidelberg



Situation Onkologie



- Therapie`standards´ entwickeln sich rasant
- Vor allem auf dem Sektor der `Targeted Therapies´ schnelle Entwicklung
- Zunehmend Erkenntnisse zu prädiktiven Faktoren

Beispiel Nierenzellkarzinom



- Noch vor 2 Jahren war die einzig zugelassene Therapie für das metastasierte RCC α -Interferon
- Remissionsraten von < 10-15%
- Hohe Kosten mit geringem Erfolg

Beispiel Nierenzellkarzinom



- Heute stehen 4 zugelassene Medikamente zur Verfügung:
 - Sunitinib
 - Sorafenib
 - Temsirolimus
 - Bevacizumab + α -Interferon
 - Everolimus (RAD001)?

Beispiel Nierenzellkarzinom



- Innerhalb von 2 Jahren wurden 4 neue wirksame Medikamente zugelassen
- Ein Fünftes folgt
- Hier funktioniert das Prinzip der Therapie nach zugelassener Indikation
- Problem: Therapiesequenzen innerhalb der entsprechenden Zulassungen nicht berücksichtigt da nicht untersucht

Zulassung neuer Medikamente



- Firmen getriggert Prozess:
 - Abhängig von:
 - Marktwirtschaftlichen Überlegungen
 - Strategischen Überlegungen
 - In der Regel nur für häufige Indikationen
 - Zeitversetzt zur Erstpublikation

Beispiel Pankreaskarzinom

- Metastasierte Situation:
 - Gemcitabine
 - Gemcitabine + Erlotinib
 - Gemcitabine + Capecitabine
 - Gemcitabine + Platin

Beispiel Pankreaskarzinom

- Metastasierte Situation:
 - Gemcitabine
 - Gemcitabine + Erlotinib
(Survivalbenefit 14 Tage)
 - Gemcitabine + Capecitabine
(Survivalbenefit 1,4 Monate)
 - Gemcitabine + Platin

Zulassung neuer Medikamente

- Firmen getriggert Prozess:
 - Abhängig von:
 - **Marktwirtschaftlichen Überlegungen**
 - **Strategischen Überlegungen**
 - In der Regel nur für häufige Indikationen
 - Zeitversetzt zur Erstpublikation

Aufgabe der Onkologie

- Optimale Behandlung von Krebspatienten:
 - Sinnvoller Einsatz von Therapeutika nach publizierten Daten (nicht immer zugelassene Indikationen)
 - Vermeidung nicht sinnvoller Diagnostik und Therapie (Beispiel Cetuximab, abhängig von k-ras Mutation)
 - Schnelles Umsetzen neuer Studienergebnisse in die klinische Versorgung

Aufgabe der Onkologie

- Optimale Behandlung von Krebspatienten:
 - Die Behandlungsverantwortung liegt beim betreuenden Arzt
 - Der verantwortungsbewusste Arzt ist in der Lage, die für einen individuellen Patienten beste Behandlung zu empfehlen
 - Therapieentscheidungen ausserhalb von Standardsituationen sollten in einem Gremium besprochen werden

Expertengremium

- Entscheidung über nicht-Standardtherapien
- Interdisziplinäre Runde
- Abwägen aller verfügbaren Optionen einschliesslich Therapiestudien
- Begründung anhand publizierter Daten
- **Ideal: Studieneinschluss**

Standardtherapie

- Abgesichert durch mind. eine Phase III Studie
- Idealerweise zugelassene Indikation
- Für seltene Indikationen Evidenz aus mehreren Phase II Studien

Magenkarzinom

Stand: 10/2007

Legende: CT = Computertomographie, CTx = Chemotherapie, ECOG-PS = Performance Status nach Eastern Cooperative Group, EMR = endoskopische Mukosaresektion, H.p. = Helicobacter pylori, LK = Lymphknoten, PET = Positronenemissionstomographie

Magenkarzinom

Stand: 10/2007

Perioperative Chemotherapie (modifiziert Cunningham et al. NEJM 2006)
 Je 3 Zyklen (8 Wochen) präop- und 3 Zyklen postop. EOX
 Epirubicin 50mg/m² d1
 Oxaliplatin 130mg/m² d1
 Xeloda 1250mg/m² d1-21 Wiederholung d22

Postoperative Radiochemotherapie (modifiziert Macdonald et al. NEJM 2001)
 3 Zyklen (6 Wochen) FLO
 5-FU 2600 mg/m² 24h d1
 Leucovorin 200 mg/m² d1
 Oxaliplatin 85 mg/m² d1 Wiederholung d15

Gefolgt von kombinierter Radiochemotherapie
 RTX konv. fraktioniert (1,8Gy/Tag) bis 45 Gy
 5-FU 225mg/m² cont. i.v.

Gefolgt von 3 Zyklen (6 Wochen) FLO

Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung
 Reduzierter Allgemeinzustand und/oder Alter > 65 Jahre: FLO (siehe oben)
 Guter Allgemeinzustand und/oder Alter <65 Jahre: GastroTax1 (Lorenzen et al. Ann Oncol. 2007)
 Docetaxel 40mg/m² d1
 Cisplatin 40 mg/m² d1
 5-FU 2000 mg/m² 24h d1
 Leucovorin 200 mg/m² d1 Wiederholung d15

Studien:
 Multimodal: Derzeit GC-03-Studie; in Planung: CRITICS Studie
 Palliativ: Derzeit first-line TOGA Studie, gepant EXPAND-Studie, second-line GC-SU-Studie

Adenokarzinom des Pankreas

Stand: 10/2007

Entwurf: Version 02-01 (21.12.07) **Aktuelle Version:** 02-01 (21.12.07) **gültig bis:** 20.12.08
 Erstattet von: PD Dr. Florian Lordick **geprüft von:** NAME **Freigegeben von:** Prof. Wolfgang Stenzel

Adenokarzinom des Pankreas

Resektabilität

Resektabel:	Arterie: Fettläsion zwischen Tumor und Arterien der zöliakalen und mesenterialen arteriellen Achse Vene: Offene VMS und PV Unilaterales Umwachsen der VMS/PV
Grenzwertig resektabel: (Chirurgische Stützstrategie)	Vene: SMV Verschluss über kurze Strecke, wenn Vene distal und proximal davon offen Arterie: Limitierte Infiltration der Vena cava inferior Tumordrängung an Arteria mesenterica superior Umwachsen der Arteria gastroduodenalis bis auf Höhe des Abgangs der Art. hepatica Umwachsen der zöliakalen, mesenterialen oder hepatischen arteriellen Achse Nachbarorgane: Infiltrationen von Nachbarorganen/Nachbarstrukturen
Irresektabel:	Arterie / Vene: Umwachsen oder Infiltration der Aorta abdominalis oder Vena cava Infiltration der Vena mesenterica superior unterhalb des Mesocolon transversum

Legende: CT = Computertomographie, CTx = Chemotherapie, ECOG-PS = Performance Status nach Eastern Cooperative Group, LK = Lymphknoten, MRT = Magnetresonanztomographie, PV = Vena portae, RCTx = Radiochemotherapie, RT = Radiotherapie, VMS = Vena mesenterica superior

Adenokarzinom des Pankreas

Präoperative Radiochemotherapie
 RTX konventionell fraktioniert (1,8Gy/Tag), Gesamtdosis 45-50,4Gy
 Simultan Gemcitabin 300 mg/m² 1 x wöchentlich

Chemotherapie adjuvant
 Folsäure 20mg/m² (Bolos) d1-5, qd28; 6 Zyklen (Neoptolemos et al. NEJM 2004)
 oder
 Gemcitabine 1000mg/m² (30min) d1,8,15 qd28; 6 Zyklen (Oettle et al. JAMA 2007)

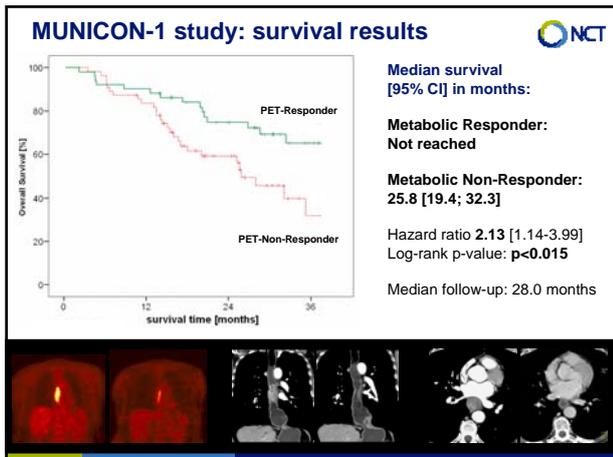
Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung
 Gemcitabine 1000mg/m² (30min) d1,8,15 qd28 bis zur Progression (Borris et al. JCO 1997)

Bei gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1) zu erwägen:
 Gemcitabine 1000mg/m² (30min) d1,8,15 plus
 Capecitabine 1660mg/m² d1-d1 qd28 (Cunningham et al. ESMO 2005)

Bei reduziertem Allgemeinzustand und metastasierter Erkrankung zu erwägen:
 Gemcitabine 1000mg/m² (30min) d1,8,15 plus
 Ertotinib 100mg/d1-d21 qd28 (Moore et al. JCO 2007)

Second-line Chemotherapie (bei gutem Allgemeinzustand und Therapiewunsch)

Studien:
 Adjuvant: Derzeit CAPRI-1 (extended) und ATIP; in Planung: CAPRI-2
 Palliativ: Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren WILEX; bei metastasierten Tumoren WF-10 und CapGem (RC57)
 Supportiv: L-Carnithin-Studie
 Additiv bei intraoperativ irresektablem Tumor: MALP-2



Fazit



- Therapieindikation nach Standards
- Verantwortungsvoller Umgang mit Substanzen ausserhalb der Therapiestandards:
 - Interdisziplinäre Diskussion
 - Indikation analog publizierter Daten (Phase II)
 - Für experimentelle Therapien (keine Phase II Daten) Rücksprache mit Kostenträgern



Dr. Torsten Hoppe-Tichy
Chefapotheker
Off-Label-Use

Therapeutisch geboten – rechtlich verboten?
Heidelberg, 16. Juli 2008

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Off-Label aus Sicht des Klinikapothekers



„Restriktionen“ im Rahmen der Arzneimitteltherapie

- Indikation (→ Zulassung)
- Verfügbarkeit (→ Importarzneimittel)
- Erstattungsfähigkeit
 - Privatrezept: „Health Inequalities“
 - Negativliste



Definitionen

- **Off-Label-Use**
 - Verordnung eines FAM außerhalb der Zulassung (D, EU; Indikation, Dosis, LOTx)
- **Compassionate Use**
 - Einsatz nicht zugelassener aber möglicherweise wirksamer AM
 - befinden sich noch in der Erprobungsphase
- **Unlicensed-Use**
 - keine Zulassung als Arzneimittel



Rechtslage

- Lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung
 - Psychiatrie?
 - Ausschließlichkeit?
- Fehlen einer anerkannten entsprechenden Therapiealternative
 - IQWiG, G-BA, MDK's
- Kriterien der GKV-Leistungspflicht
 - keine Studie, Rezept (Vertragsarzt)
- Kein Verstoß gegen AMG
 - Zulassung nicht abgelehnt (etc.)
- Positive Nutzen-Risiko-Analyse
 - Seltenheit der Erkrankung, Schwere der Erkrankung
- „Facharzt“ (qualifiziert, „Erfahrung“)
- Aufklärung des Patienten (Selbstbestimmungsrecht)
- Lebensqualität?



Off-Label-Use und die Rolle der Pharmazeutischen Industrie

- ... ein neues Antibiotikum wird zugelassen ...
 - Studien zeigen (jeweils gegen ein Antibiotikum aus derselben chemischen Klasse) eine bessere Wirkung gegen eine Vielzahl von Keimen
 - Studien zeigen eine verbesserte Pharmakokinetik in kritischen Kompartimenten
 - Studien zeigen ein besseres UAW-Profil und generell ein verbessertes PK-Profil, welches die Substanz in der Intensivmedizin interessant erscheinen lässt
 - Studien sind nicht im interessanten Patientenkollektiv gemacht worden
 - die zugelassene Indikation ist die CAP
 - alle anderen Einsatzgebiete sind Off-Label



Off-Label-Use und die Rolle der Pharmazeutischen Industrie

- → Wissenstand und Zulassung müssen nicht identisch sein
- → Die Pharmazeutische Industrie „steuert“ über den Zulassungsantrag die Eingruppierung in Off-Label-Use
- Grund: Kosten der Klinischen Studien



GERICHTSURTEIL

Avastin im „Off-Label-Use“ zulässig

Düsseldorf - Der Pharmakonzern Novartis muss im Streit um die Verordnung seines Medikaments Lucentis (Ranibizumab), das als einziges Mittel zur Behandlung der altersabhängigen Makula-Degeneration (AMD) zugelassen ist, erneut einen Rückschlag hinnehmen. Das Düsseldorfer Sozialgericht erklärte einen Vertrag, in dem sich Augenärzte gegenüber Krankenkassen verpflichteten hatten, überwiegend das Alternativpräparat Avastin (Bevacizumab) zu verschreiben, für zulässig. Das Darmpräparat wird im „Off-Label-Use“ ebenfalls erfolgreich bei AMD eingesetzt. Novartis hatte den Vertrag angegriffen, weil er nach Konzernauffassung einem Boykott seines Medikaments gleichkomme, erklärte ein Gerichtssprecher.

Dies sah das Gericht im Hauptsacheverfahren wie schon in seiner Einstweiligen Entscheidung anders, bestätigte der Sprecher. Da der Vertrag das Verschreiben von Lucentis nicht verhindere, sei er zulässig. Zwar sehe das Gesundheitsrecht vor, dass ein Medikament ohne Zulassung nur verordnet werden darf, wenn es kein wirksames Zugelassenes gibt, aber: „Bei Mehrkosten von 1,4 Milliarden Euro für die gesetzliche Krankenversicherung spielt auch deren Stabilität eine große Rolle“, so das Gericht.

- [Oktober 2007](#)
- [September 2007](#)

Avastin im “Off-Label-Use” zulässig

Veröffentlicht in 14. Juli 2008 von antinova

Lesen Sie dazu den Artikel bei “Stationäre Aufnahme”. Dort ist u.a. auch eine lesenswerte Dokumentation des Rheinischen Merkur verlinkt.

Abgelegt unter : [Lucentis-Avastin](#) | [Keine Kommentare](#) »

<http://antinova.wordpress.com/category/lucentis-avastin/>

- Wird der Preis alleine über die off-label-use-Problematik entscheiden?



Was wollen die Kassen?

- Vor-Lucentis[®]-Zeit
 - Off-Label-Use unter dem Hinweis auf die fehlende Zulassung in der besagten Indikation ablehnen
- Nach-Lucentis[®]-Zeit
 - Empfehlung, günstigere Arzneimittel Off-Label einzusetzen



Was ist dann mit Thalidomid in der Kinderklinik?

- Allgemein: Die Auswüchse der off-label-use Regresse
 - Thalidomid wird bei Einsatz des Imports oder des FAM häufig mit Regress belegt
 - Thalidomid-Rezepturen sind nur schwer kontrollierbar und somit ein Schlupfloch
 - keine Sicherheitsstandards (Aufklärung {Kontrazeption}, Personalschutz, ...)
 - ABER: Viel günstiger!



Was ist mit iNO?

- Werden die Kassen auch den off-label-use von iNO aus analytischem NO/O₂-Gemisch empfehlen, da iNOmax zu teuer ist?



Regress in Krankenhausapotheken

- Krankenhausapotheken rechnen Rezepte den Verträgen nach § 129 b SGB V folgend ab
 - Nur Arzneimittel, die in der Krankenhausambulanz appliziert werden
- Die Interessen der Krankenkassen sind unterschiedlich
 - Gar nicht zahlen, auch wenn es günstiger im Krankenhaus ist (Berufung auf § 14 ApoG)
 - Empfehlung, § 14 ApoG auszulegen



Besteht bei Krankenkassen eine Kunden-Lieferanten-Beziehung?

- Ist der Versicherte ein Kunde?
 - Hat der Versicherte einen Anspruch auf ausführliche Erklärung?
 - *... ihr Arzt kann ihnen jedes Medikament verschreiben, wenn er es therapeutisch für sinnvoll erachtet ...*
 - Wer bezahlt was?
 - Wer wird von wem in Regress gezogen?



Information für die Versicherten

- Welche Kasse zahlt für welche Leistungen?
 - z.B. Impfungen gegen Humane Papilloma Viren
- Wer soll/darf diese Information bekannt machen?
- Gibt es überhaupt Konkurrenz zwischen den Krankenkassen?
- Wird die off-label-use Erstattung ein Marketinginstrument der Krankenkassen?



Off-Label-Use und die Rolle der Krankenhausapotheker

- Werden die Kriterien zum Off-Label-Use eingehalten?
- Kann die Krankenhausapotheker etwas dazu beitragen, die Kostenproblematik zu beeinflussen
 - unit-dose-Abgabe



Wünschenswert

- Erkenntnisgewinn aus Off-Label-Use
 - NIS (AWB) als zwingendes Erfordernis
 - Vorgaben
 - Datensammlung (beim PU ?) oder bei unabhängigen Zentren/Kommissionen
 - Transparenz über Off-Label-Use und die Genehmigung hierfür
 - Pharmakovigilanz

Off Label Use

aus der Sicht des Niedergelassenen Onkologen

Heidelberg 16.07.2008



Dr. Franz A. Mosthaf

Gemeinschaftspraxis für
Hämatologie, Onkologie
und Infektiologie

Kriegsstrasse 236
76135 Karlsruhe

Beispiele für off label use



Hämangiosarkom der Mamma ??

(Klassisches) Kaposisarkom: Caelyx

„Zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS) mit niedrigen CD4-Werten (**200 CD4-Lymphozyten/ μ l**) und umfangreichem mukokutanem und viszeralem Befall.

Die Anwendung von CAELYX kann entweder als primäre systemische Chemotherapie erfolgen oder als sekundäre Chemotherapie bei AIDS-KS-Patienten, bei denen die Krankheit fortschreitet oder eine vorherige, systemische Kombinationschemotherapie mit mindestens zwei der folgenden Wirkstoffe — ein Vinca-Alkaloid, Bleomycin und Standard-Doxorubicin (oder sonstige Anthrazykline) nicht toleriert wurde.“

Fachinfo Stand 07/08

Fazit:

- Off label use ist schon immer Realität
- Ohne off label use ist verantwortliche Medizin nicht machbar

SGB V § 12 Wirtschaftlichkeitsgebot

Die Leistungen müssen **ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein**; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten.

(gilt beim Kaposi-Sarkom für Caelyx – nicht für Vinca-Alkaloide oder Bleomycin oder nicht liposomales Anthrazyklin!)

Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.

Epidemisches oder AIDS-ass. Kaposi-Sarkom



Figure 3. Manifestations of AIDS-KS. Upper left: multiple livid, irregular papules and plaques. Note the prominent periorbital and perinasal oedema. Upper right: disseminated purple-black nodules and tumours on the chest in Christmas tree-like distribution along the lines of Blaschko. Lower left: mucous membrane involvement with reddish tumours and livid plaques on the upper gum. Lower right: violaceous well demarcated plaque with prominent borders on the tip of the glans penis.

Ende!

Nach wie vor klarer Off Label need!

USA

„Approximately half of the uses of anticancer chemotherapy drugs are for indications other than those referenced in the United States Food and Drug Administration approved label“ JCO (2006), 24, 3206-3208

Off-Label-abuse?

Daten zum off label abuse gibt es nicht!

- Damit ist unklar, ob es sich bei dem abuse um ein quantitativ relevantes Problem handelt oder nicht.

Wer stellt die Frage?

- Medizinische Fachgesellschaft, also wir im Sinne einer internen Qualitätssicherung oder
- die Krankenkassen oder Politik: diese Institutionen dürfen die Frage auch stellen, das ist legitim. Man darf sich dann aber die Frage stellen, warum sie dies tun, was die Zielrichtung der Frage ist?

Qualität verbessern oder aus anderen Motiven (Finanzierung)?

Abuse oder need?

An der Notwendigkeit in der Onkologie auch Off-Label zu behandeln gibt es keinen Zweifel.

Der Off-Label need ist quantitativ von großer Bedeutung.

Ein etwaiger Missbrauch ist nicht quantifizierbar.

Wo stehen wir heute?

2000: Krankenkassen sprechen das erste Mal von Off-Label-Use: Erstattungsfähigkeit im Rahmen der GKV wird kategorisch ohne jede Ausnahme abgelehnt. Es folgt eine Welle von Regressanträgen besonders in Berlin. Widerstand formiert sich: BNHO, DKG, DHGHO, Patienten.

2002: Urteil des BSG vom 19.03.02:

Grundsätzlich ist Off-Label nicht erstattungsfähig, aber das Gericht erkennt an:

- im medizinischen Alltag besteht ein dringendes Bedürfnis nach zulassungsüberschreitendem Einsatz von Arzneimitteln,
- diesem wird mit den zur Zeit bestehenden arzneimittel- und sozialrechtlichen Regelungen nicht Rechnung getragen.

Wo stehen wir heute?

- 2002 Einsetzung der Expertengruppe OLU
- 2004 Verankerung der Expertengruppe im Gesetz (GMG)
Durch die Verankerung im SGB V (§ 35 b) hat auch der Gesetzgeber anerkannt, dass der Leistungsanspruch des Versicherten auch den Off-Label-Use von Arzneimitteln erfasst.
- 2005 Urteil des Bundesverfassungsgerichtes vom 06.12.2005 (Nikolausurteil)
- 2006 Urteil des Bundessozialgerichtes vom 04.04.2006
- 2006 Arzneimittelrichtlinien

2005 Urteil des Bundesverfassungsgerichtes vom 06.12.2005 (Nikolausurteil) (BvR 347/89)

Leitsatz: „ Es ist mit den Grundrechten aus Art. 2 Abs. 1 GG in Verbindung mit dem Sozialstaatsprinzip und aus Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG nicht vereinbar, einem gesetzlich Krankenversicherten, für dessen lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechenden Behandlung nicht zu Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“

Folgerungen aus dem Urteil des Bundesverfassungsgerichtes vom 06.12.2005

- Bestätigung des grundgesetzlich garantierten Rechtes auf Leben und körperliche Unversehrtheit auch für Kassenpatienten
- Bestätigung des von den Onkologen immer vertretenen Standpunktes, dass jeder Patient unabhängig von seinem Versichertenstatus Anspruch auf die für ihn notwendigen Therapie entsprechend dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens habe.
- Stärkung der Therapiefreiheit
- Auswirkung auf die Auslegung des 3. Kriteriums aus dem BSG Urteil vom 19.03.2002
- Auswirkung auf die weitere Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes
- Risiken und Nebenwirkungen: Erstattung fragwürdiger Behandlungsmethoden

2006 Urteil des Bundessozialgerichtes vom 04. April 2006 (B 1 KR 07/05 R)

Tomudex-Urteil (Import Arzneimittel über § 73 Abs. 3 AMG)

1. BSG wendet das Urteil des BVerfG vom 06.12.05 auch auf Arzneimittel an.
2. Auch anwendbar für den Fall, dass eine Standardtherapie existiert hat, diese aber aus zwingenden medizinischen Gründen nicht (mehr) in Betracht kommt.
3. Eine Nutzen/Risiko Analyse muss allgemein aber auch bezogen auf den konkreten Versicherten (Einzelfall) stattfinden.
4. Die Behandlung muss den Regeln der ärztlichen Kunst entsprechen – Facharztstandard.
5. Ausdrückliche Zustimmung des Patienten nötig, Dokumentation.

2006 Urteil (einstweilige Verfügung) des Sozialgerichtes Frankfurt

(S21 kKR 444/06)

Interferon – Alfa bei drohender Erblindung

Mit Bezug und Verweis auf das BVerfG Urteil

- Anspruch auf Therapie gegeben.
- Für einen Wirksamkeitsnachweis könne auch ärztliche Erfahrung ausreichen, sofern das positive Votum für einen Off-Label-Use auf besonderer ärztlicher Fachkunde beruhe.

2006 Arzneimittelrichtlinien § 92

Das erste Mal wurde ein Medikament (Irinotecan), welches von der Expertengruppe OLU als wirksam beurteilt worden ist, vom G-BA in den Arzneimittelrichtlinie von der Erstattung ausgeschlossen.

§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V

„ Der Vertragsarzt kann Arzneimittel, die auf Grund der Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise im medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.“

Dr. Hess, Vorsitzender des G-BA: „ Das gilt insbesondere, wenn es sich um Arzneimittel handelt, die von der Expertenkommission als wirksam, von G-BA aber von der Erstattung ausgeschlossen sind.“

Eigentlich ist das OLU Problem damit gelöst.

Für jeden Arzt gilt bei der Verordnung das was schon immer galt:

- das Wirtschaftlichkeitsgebot
- strenge Indikationsstellung
- Aufklärung des Patienten
- Dokumentation

Wenn nicht.....

Wirtschaftliche oder medizinische Aspekte ?

Sozialgericht für Off-label-use mit Avastin

Richter berücksichtigen bei Urteil auch die Finanzsituation der Krankenkassen

KÖLN (iss). Augenärzte dürfen Verträge mit Krankenkassen abschließen, nach denen sie bei Patienten mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD) das bislang nur für die Behandlung von Darmkrebs zugelassene Medikament Avastin® verordnen können. Das entschied das Sozialgericht Düsseldorf (SG).

Novartis hatte zwei Augenarzt-Verbände und drei Krankenkassen wegen solcher Verträge verklagt. Novartis stellt Lucentis® her, das für die Indikation feuchte AMD zugelassen ist. Avastin® ist nur für die Krebsbehand-

lung zugelassen, aber deutlich billiger als Lucentis®, wenn es bei AMD angewendet wird.

Der Kostenunterschied war für das Sozialgericht mitentscheidend. Solche Verträge seien für die finanzielle Stabilität der Gesetzlichen Krankenversicherung von Bedeutung. Außerdem lasse der Vertrag den Ärzten die Option, Lucentis zu verordnen.

Das Urteil gebe den Augenärzten etwas mehr Rechtssicherheit, sagte Dr. Georg Eckert, vom Berufsverband der Augenärzte der „Ärzte Zeitung für Onkologen und Hämatologen“. Allerdings bleibe die Verordnung von Avastin wegen des Off-label-use kri-

tisch: „Es ist nicht einzusehen, dass Ärzte ein unnötiges Risiko eingehen, damit die Kassen Kosten sparen.“

Novartis wird Berufung einlegen; das Urteil widerspreche höchstrichterlicher Rechtsprechung. „Für den Einsatz eines Krebsmedikaments, für das keine klinischen Studien zur Behandlung der Augenkrankheit vorliegen, gibt es weder juristische noch sachliche Gründe“, sagte das Unternehmen der „Ärzte Zeitung“. „Wenn aus Kostengründen der Off-label-use trotz zugelassener Alternative durch die Hintertür zur Regel wird, sind die aufwändigen Zulassungsverfahren überflüssig.“

Ärzte Zeitung 14.07.08

Eigentlich ist das OLU Problem damit gelöst.

Wenn nicht.....

die Gesundheitsreform schon ein nächstes Folterinstrument geschaffen hätte

- Zweitmeinung
- Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG

Zweitmeinung

§ 73 d (SGB V) Verordnung besonderer Arzneimittel:

durch einen „Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ oder in Abstimmung mit diesem.

- Wirkstoffe, Anwendungsgebiete, Patientengruppen, Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte durch den G-BA in Abstimmung mit Fachkreisen
- Bestimmung der Ärzte durch KV in Abstimmung mit den KK
- Voraussetzung ist die Bereitschaft der Ärzte ihre Beziehungen zur
Pharma Industrie inkl. Art und Höhe der Vergütungen offen zu legen.

Zweitmeinung – in der Onkologie

- Es ist vollkommen unbekannt, ob es überhaupt ein quantitativ relevantes Problem gibt, der die massiven Eingriff in die Therapiefreiheit rechtfertigt.
dazu reicht es nicht aus zu wissen, dass innovative Medikamente immer teurer werden.
sondern man müsste schon beweisen können, das durch unsinnige Verordnungen in der Onkologie quantitativ relevante Ressourcen verschwendet werden.
- Zweitmeinung bei Spezialisten ist Unfug.
- Nach der Zweitmeinung kommt die Professionalisierung der Zweitmeinung durch staatsnahe Institutionen.

HINTERGRUND

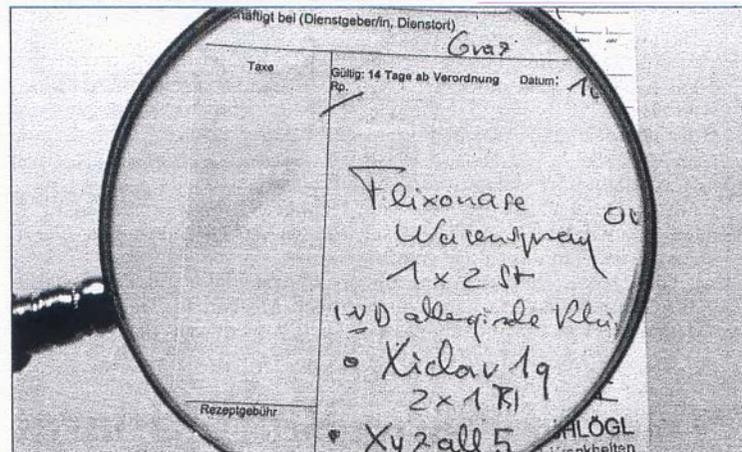
Zweitmeinung bei Arzneimitteln – Ärzte in Österreich fordern Abschaffung des Bürokratiemonsters

VON SABINE SCHINER

Der Arbeitsentwurf zur Gesundheitsreform sieht vor, daß Ärzte bestimmte Medikamente künftig nur nach Einholung einer Zweitmeinung verordnen dürfen. In Österreich gibt es dieses Modell, die sogenannte Chefarztspflicht, seit Jahren. Seit dem 1. Januar 2005 müssen dort allerdings nicht mehr die Patienten, sondern die Ärzte die Zweitmeinung eines Kollegen einholen – aus Sicht der Vertragsärzte ist dieses Modell ein Bürokratiemonster. Die Ärztekammer in Wien fordert die Abschaffung des Systems.

Zahl der Verschreibungen ist gesunken

Die Verschreibung von innovativen Medikamenten müssen sich in Österreich Ärzte vorab von Kontrollärzten



Rezepte unter der Lupe: In Österreich müssen Ärzte, bevor sie innovative Medikamente verordnen, eine Zweitmeinung einholen.

Foto: imago

aus der grünen Box ein Präparat aus der gelben Box verschrieben wurde.

Stichprobenartige Kontrollen der Dokumentation durch die Krankenkassen sind möglich – und können Folgen für die Ärzte haben. „Ärzten, die ihre Dokumentation vernachlässigen, drohen Sanktionen und Regresse“, sagt Merz. Dies könne sogar bis hin zum Vertragsentzug gehen.

Ärzte klagen über zusätzlichen Streß

Fakt ist: Für die Ärzte bedeuten die Prüf- und Kontrollmaßnahmen zusätzlichen Streß. „Patienten werden um Zeit für Gespräche gebracht“, sagt etwa Dr. Gunther Wawrowsky, Obmann der Bundeskurie Niedergelassene Ärzte. Der Hauptverband der Sozialversicherer rechtfertigt das Verfahren mit dem Vieraugenprinzip. Für die Ärztekammer ist dies kein

Anmerkung:

Weder für die Vorgehensweise gegen off label use
noch in Bezug auf Zweitmeinung gibt es
evidenzbasierte Daten!

Noch nicht mal auf niedrigstem Niveau.



Deutschland profitiert von eingewanderten Fachkräften FAS
13.07.09

Danke !

Gemeinschaftspraxis



Gemeinschaftspraxis für
Hämatologie, Onkologie und Infektiologie

DR. MED. FRANZ A. MOSTHAF
DR. MED. MARIA PROCACCIANTI
DR. MED. KATRIN ZUTAVERN-BECHTOLD

Fachärzte für Innere Medizin,
Hämatologie und Internistische Onkologie

Kriegsstraße 236
76135 Karlsruhe

**QUALITÄTS-
MANAGEMENT**
Wir sind zertifiziert
Regelmäßige Kontrollen
Überwachung nach ISO 9001:2000



Zweitmeinung – in der Onkologie

Die Spezialisten für Onkologie müssen wie bisher unabhängig von einer Zweitmeinung verordnen können.

Wer sind diese Spezialisten?

Die Hämatologen und Onkologen und die anderen Fachärzte, die über besondere Kenntnisse in der Tumorthherapie verfügen.