



„Off-Label-Use“ in der Nephrologie

Michael Zieschang

Darmstadt



Off-Label: Definition

Zulassungsüberschreitender Gebrauch von Arzneimitteln

- Indikation
- Dosierung
- Dosierungsregime
- Population
- Andere durch die Zulassung definierte Parameter



Off-Label: Häufigkeit

Table 1. Off-label Prescription and Degree of Scientific Support by Functional Class

Functional Class (No. in Class)	Estimated No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions* per Class	Off-label Use			
			Strong Scientific Support		Little or No Scientific Support	
			No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions*	No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions*
Cardiac therapies† (4)	9.5	46	3.8	39	5.8	61
Anticonvulsants (4)	6.6	46	1.1	17	5.4	83
Antiasthmatics (9)	17.7	42	8.3	47	9.4	53
Allergy therapies (9)	14.7	34	1.7	11	13.1	89
Psychiatric therapies‡ (16)	18.0	31	1.0	6	17.0	94
Peptic ulcer and dyspepsia therapies (7)	7.0	30	1.2	17	5.8	83
Antimicrobials (28)	35.5	23	11.6	33	23.9	67
Other§ (15)	13.4	23	3.0	23	10.4	77
Antihypertensives (30)	16.8	14	6.8	41	10.0	59
Women's health therapies (8)	2.3	11	0.5	23	1.7	77
Agents to lower lipid levels (6)	2.0	7	0.8	40	1.2	60
Analgesics (15)	6.2	6	1.3	21	4.9	79
Diabetes therapies (8)	0.3	6	0.2	54	0.1	46
Total	150.0	21	41.2	27	108.7	73

*Drug mentions are weighted estimates of national prescription drug occurrences based on observed medication use.

†Includes antianginals (2), antiarrhythmics (1), and anticoagulants (1).

‡Includes antidepressants (9), anxiolytics (5), and antipsychotics (2).

§Includes noninhaled corticosteroids (5), thyroid agents (1), ophthalmologic preparations (2), impotence therapy (1), osteoporosis therapy (1), stimulants (1), antigout therapy (1), antiglaucoma therapy (1), antiemetics (1), and bladder/prostate treatment (1).

||Includes hormone therapy (6) and oral contraception (2).



Off-Label: Häufigkeit

Table 1. Off-label Prescription and Degree of Scientific Support by Functional Class

Functional Class (No. in Class)	Estimated No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions* per Class	Off-label Use			
			Strong Scientific Support		Little or No Scientific Support	
			No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions*	No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions*
Cardiac therapies† (4)	9.5	46	3.8	39	5.8	61
Anticonvulsants (4)	6.6	46	1.1	17	5.4	83
Antiasthmatics (9)	17.7	42	8.3	47	9.4	53
Allergy therapies (9)	14.7	34	1.7	11	13.1	89
Psychiatric therapies‡ (16)	18.0	31	1.0	6	17.0	94
Peptic ulcer and dyspepsia therapies (7)	7.0	30	1.2	17	5.8	83
Antimicrobials (28)	35.5	23	11.6	33	23.9	67
Other§ (15)	13.4	23	3.0	23	10.4	77
Antihypertensives (30)	16.8	14	6.8	41	10.0	59
Women's health therapies (8)	2.3	11	0.5	23	1.7	77
Agents to lower lipid levels (6)	2.0	7	0.8	40	1.2	60
Analgesics (15)	6.2	6	1.3	21	4.9	79
Diabetes therapies (8)	0.3		0.2		0.1	46
Total	150.0	21	41.2	27	108.7	73

*Drug mentions are weighted estimates of national prescription drug occurrences based on observed medication use.

†Includes antianginals (2), antiarrhythmics (1), and anticoagulants (1).

‡Includes antidepressants (9), anxiolytics (5), and antipsychotics (2).

§Includes noninhaled corticosteroids (5), thyroid agents (1), ophthalmologic preparations (2), impotence therapy (1), osteoporosis therapy (1), stimulants (1), antigout therapy (1), antiglaucoma therapy (1), antiemetics (1), and bladder/prostate treatment (1).

||Includes hormone therapy (6) and oral contraception (2).



Off-Label: Häufigkeit

Table 1. Off-label Prescription and Degree of Scientific Support by Functional Class

Functional Class (No. in Class)	Estimated No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions* per Class	Off-label Use			
			Strong Scientific Support		Little or No Scientific Support	
			No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions*	No. of Mentions in Millions	% of Off-label Mentions*
Cardiac therapies† (4)	9.5	46	3.8	39	5.8	61
Anticonvulsants (4)	6.6	46	1.1	17	5.4	83
Antiasthmatics (9)	17.7	42	8.3	47	9.4	53
Allergy therapies (9)	14.7	34	1.7	11	13.1	89
Psychiatric therapies‡ (16)	18.0	31	1.0	6	17.0	94
Peptic ulcer and dyspepsia therapies (7)	7.0	30	1.2	17	5.8	83
Antimicrobials (28)	35.5	23	11.6	33	23.9	67
Other§ (15)	13.4	23	3.0	23	10.4	77
Antihypertensives (30)	16.8	14	6.8	41	10.0	59
Women's health therapies (8)	2.3	11	0.5	23	1.7	77
Agents to lower lipid levels (6)	2.0	7	0.8	40	1.2	60
Analgesics (15)	6.2	6	1.3	21	4.9	79
Diabetes therapies (8)	0.3		0.2		0.1	
Total	150.0	21	41.2	27	108.7	73

*Drug mentions are weighted estimates of national prescription drug occurrences based on observed medication use.

†Includes antianginals (2), antiarrhythmics (1), and anticoagulants (1).

‡Includes antidepressants (9), anxiolytics (5), and antipsychotics (2).

§Includes noninhaled corticosteroids (5), thyroid agents (1), ophthalmologic preparations (2), impotence therapy (1), osteoporosis therapy (1), stimulants (1), antigout therapy (1), antiglaucoma therapy (1), antiemetics (1), and bladder/prostate treatment (1).

||Includes hormone therapy (6) and oral contraception (2).



Zulassungen

- Indikationen immer komplexer formuliert
- Ursache: Haftungsprophylaxe von Zulassungsbehörde und Hersteller
- Für den klinischen Alltag wenig hilfreich



Expertengruppen Off-Label:

gem. § 2 und 4 Errichtungserlaß

- 3 Expertengruppen
 - Onkologie (inkl. Pädiatrische Onkologie)
 - Infektiologie m. S. HIV/AIDS
 - Neurologie/Psychiatrie
- Sachverständige:
 - 4-6 Vertreter des jeweiligen medizinischen Fachgebietes
 - 1 Biostatistiker
 - 2 Vertreter MDK
- Mitglieder (je 1) ohne Stimmrecht:
 - Patientenselbsthilfegruppen
 - pharmazeutische Industrie

Ablauf einer Aufbereitung





Bundessozialgerichtsurteil vom 19.03.2002

(AzB 1KR 37/00 R)

- (1) um die Behandlung einer **schwerwiegenden** (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht, wenn
- (2) **keine andere Therapie** verfügbar ist und wenn
- (3) aufgrund der **Datenlage die begründete Aussicht** besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein **Behandlungserfolg** (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.



Bundessozialgerichtsurteil vom 19.03.2002

(AzB 1KR 37/00 R)

- Erweiterung der Zulassung bereits beantragt
 - **Phase III** Studien bereits veröffentlicht (gegenüber Standard oder Placebo)
- oder Veröffentlichungen mit zuverlässigen, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen mit Konsens in den einschlägigen Fachkreisen



Glomerulonephritis

- Perimembranöse Glomerulonephritis
- Cyclosporin wegen toxischer Hepatitis abgesetzt
- Tacrolimus gegeben
- Kosten nicht ersetzt, da therapeutische Alternative besteht (Cyclophosphamid)



Rituximab und membranöse GN

- Prospektive Beobachtungsstudie über 1 Jahr
- 8 Patienten mit Proteinurie $> 3,5 \text{ g/24h}$ > 6 Monate
- Rituximab 375 mg/m^2 vier wöchentliche Infusionen
- Nach 1 Jahr: 2 Vollremission, 4 Teilremissionen



Pharma



An die
Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Grenzach-Wyhlen, 02. April 2007

MabThera® (Rituximab)

Wichtige sicherheitsrelevante Information

Berichte über Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Vaskulitis (nicht zugelassene Indikationen)

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Roche Pharma AG möchte Sie über die nachfolgende wichtige sicherheitsrelevante Information zu MABTHERA® (Rituximab) informieren.

- **Es wurden zwei Berichte über Todesfälle aufgrund progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) übermittelt, die nach der Anwendung von MabThera zur Behandlung von systemischem Lupus Erythematoses (SLE) aufgetreten sind. Ein weiterer Fall einer PML wurde von einem Patienten mit Vaskulitis berichtet, der MabThera erhalten hatte.**

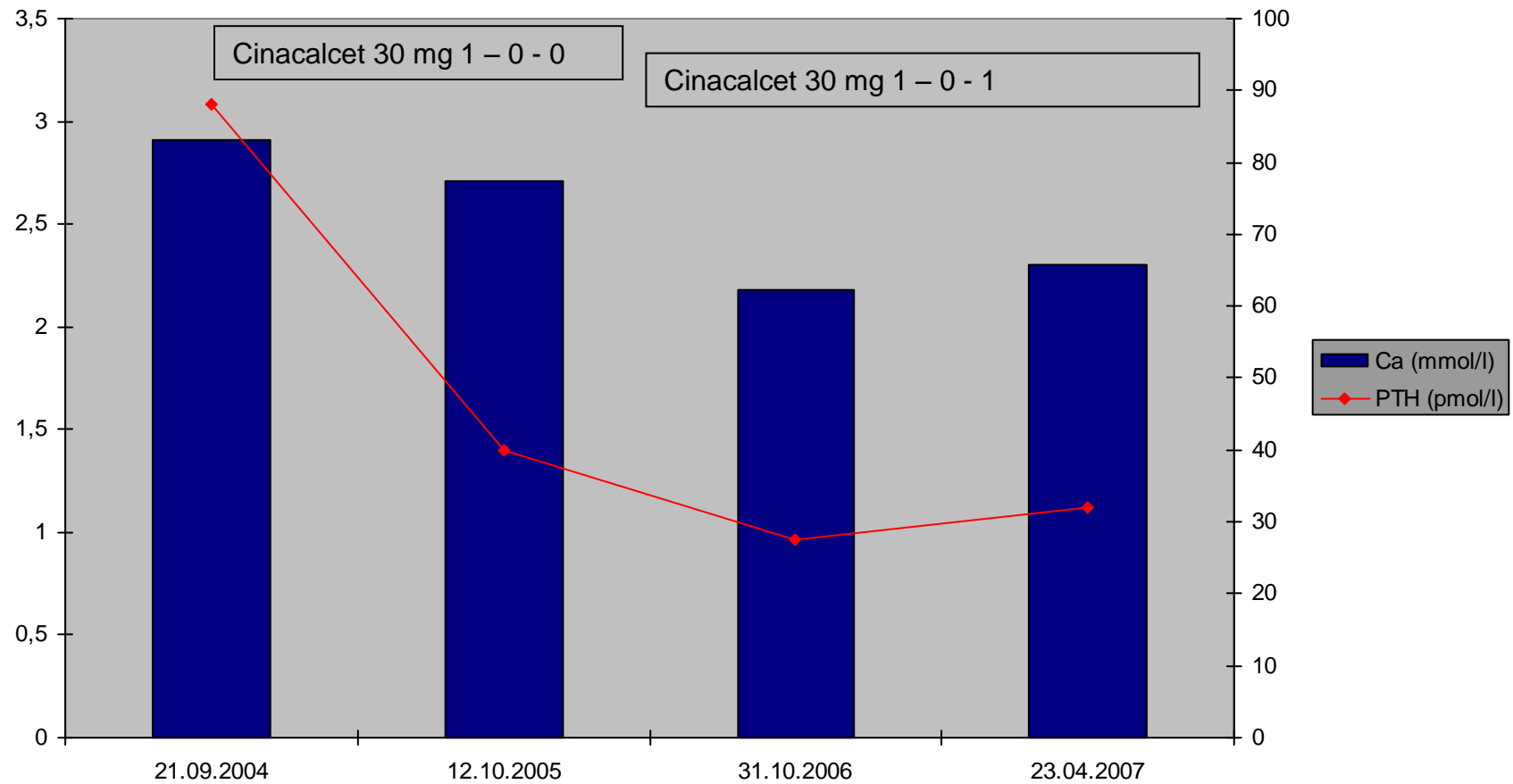


Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

- RADAR – **R**esearch on **A**dverse **D**rug Events and **R**eports
Project
- 16 Arzneimittel mit schweren UAW
- 1699 Patienten, 10% verstarben
(im Median 3 Jahre nach Zulassung)
- Erste 9 UAW bei „Off-label use“



Fallbeispiel 3: R., F. 72 Jahre





Lösungsmöglichkeiten derzeit?

- Begutachtung des Einzelfalles durch MDK
- Prüfungsgremien der Länder evtl. Sozialgerichte
- Verordnung zu Lasten des Patienten, Absicherung des Haftungsrisiko durch erweiterte Aufklärung



KV Hessen

April 2002 Nr. 3/4

info.doc

Seite 5

Per Telefax

Arztstempel / Absender

an Krankenkasse _____

_____ 2002
Datum

Anfrage zur Verordnung des Präparates _____ / Off-label-use

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich beabsichtige die Verordnung des oben genannten Präparates bei der Indikation

Um die bekannte Off-label-use-Problematik auszuschließen, bitte ich Sie um kurzfristige schriftliche Bestätigung, dass die Verordnung des o.g. Präparat für diese Indikation aus Ihrer Sicht nicht beanstandet und in Kenntnis der aktuellen BSG-Rechtsprechung nicht zu einem Regressantrag durch Sie führen wird.

Mit freundlichen Grüßen

Unterschrift



Off-Label-Use

- Häufiger schwere UAW
- Kann bei Verordnung zu Lasten der GKV zu Regressen führen
- Gefährdungshaftung des Herstellers?
- Deckungsschutz im Rahmen der Berufshaftpflicht nur falls Voraussetzungen des BSG gegeben
- Einverständniserklärung des Patienten



Zwickmühle



Sozialgesetzbuch

Bücher I–XII
Allg. Teil · Grundsicherung
Arbeitsförderung
Gem. Vorschriften
Kranken-, Renten-, UnfallVers.
Kinder-/Jugendhilfe · Rehabilitation
Verwaltungsverfahren
PflegeVers. · Sozialhilfe

33. Auflage
2006

Beck-Texte im dtv

