

Ethik (in) der pharmazeutischen Industrie
Welchen Interessen dient die Arzneimittelforschung?

Tagung der Evangelischen Akademie Loccum vom 6. bis 8. November 2006
In Kooperation mit dem Zentrum für Gesundheitsethik
an der Evangelischen Akademie Loccum, Hannover



Die Problematik des „Off-Label-Use“ von Medikamenten

Von Dr. Thomas Sudhop
Leiter der Abteilung Wissenschaftlicher Service,
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Die Problematik des „Off-Label Use“ von Medikamenten



PD Dr. med. Thomas Sudhop

Abteilung „Wissenschaftlicher Service“

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Zulassung von Arzneimitteln

- § 21 Abs. 1 AMG erlaubt ein „in-Verkehr-Bringen“ von Fertigarzneimittel nur dann, wenn sie von den zuständigen Stellen zugelassen worden sind
- Unter bestimmten Voraussetzungen sind Fertigarzneimittel von der Verpflichtung zur Zulassung freigestellt (§ 21 Abs. 2 AMG)
 - U.a. „Compassionate Use“
 - An bestimmte, zeitlich befristete Bedingungen gebunden

Entscheidung über die Arzneimittelzulassung

§ 25 AMG

- Die Zulassung darf nur versagt werden, wenn
 - ...
 - das Arzneimittel nicht die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität aufweist,
 - dem Arzneimittel die vom Antragsteller angegebene therapeutische Wirksamkeit fehlt oder diese nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vom Antragsteller unzureichend begründet ist,
 - das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist ...

Inhalt von Arzneimittelzulassungen

- Zugelassen werden nur die beantragten Indikationen, sofern inhaltlich dem Zulassungsantrag gefolgt werden kann
- Mit dem Zulassungsantrag sind u.a. Angaben folgenden Inhalten zu machen
 - Wirkungen
 - Anwendungsgebieten
 - Gegenanzeigen
 - Dosierungen
 - die Art der Anwendung
 - bei Arzneimitteln, die nur begrenzte Zeit angewendet werden sollen, die Dauer der Anwendung ...

Definitionen

- „In-Label-Use“
 - Bestimmungsgemäßer Gebrauch gemäß Fachinformation

- Off-Label-Use
 - Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs
 - Z.B. Verstoß gegen:
 - Indikationsgebiete
 - Population
 - Dosierung
 - Dauer der Behandlung

- Unlicensed use
 - Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln

Grundsätzliche Probleme des „Off-Label Use“

- Medizinische Notwendigkeit
 - Kein grundsätzliches Verbot des „Off-Label Use“ durch das AMG
 - Ggf. Verpflichtung des Arztes zum „Off-Label Use“ („Aciclovir-Urteil“ des OLG Köln vom 30.05.1990 (Az.: 27 U 169/89))
 - Eine „nicht zugelassene Indikation“ verbietet nicht den Einsatz eines Arzneimittels in bestimmten Situationen
- Haftungsfrage
 - Durch Hersteller
 - Durch den verordneten Arzt
- Erstattungsfrage
 - Sozialgesetzbuch

Haftungsfragen (1)

Durch den pharmazeutischen Unternehmer - §84 AMG

- Die Ersatzpflicht nach § 84 AMG besteht nur, wenn
 1. das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen oder
 2. der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation eingetreten ist

- Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers nach § 84 AMG wahrscheinlich nicht auf „Off-Label Use“ anwendbar
 - Bestimmungswidriger Gebrauch
 - Durch Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs Übernahme der Haftung nach § 84 AMG

Haftungsfragen (2)

Durch den Arzt

- Haftung durch den behandelnden Arzt, unklar
 - Vermutlich keine Haftung bei „Off-Label“-Standardtherapie

- Heilversuch
 - Keine Standardtherapie verfügbar (wegen nicht-Existenz, oder aussichtslos oder bereits angewendet)
 - Individuelle Patienten-bezogene Nutzen-Risiko-Abwägung
 - Umfassende Aufklärung des Patienten

Erstattungsfähigkeit des Off-Label Use zu Lasten der GKV

- Leitsätze des Bundessozialgerichts-Urteil vom 19.3.2002, B 1 KR 37/00 R
 1. Ein zugelassenes Arzneimittel kann grundsätzlich nicht zu Lasten der Krankenversicherung in einem Anwendungsgebiet verordnet werden, auf das sich die Zulassung nicht erstreckt
 2. Davon kann ausnahmsweise abgewichen werden, wenn es bei einer schweren Krankheit keine Behandlungsalternative gibt und nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis die begründete Aussicht besteht, dass mit dem Medikament ein Behandlungserfolg erzielt werden kann.

Bundessozialgerichtsurteil vom 19.03.2002 (Az B 1KR 37/00 R)

„Die Verordnung eines Medikaments in einem von der Zulassung nicht umfassten Anwendungsgebiet kommt deshalb nur in Betracht, wenn es

- (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.

Damit Letzteres angenommen werden kann, müssen **Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann.**“

Bundessozialgerichtsurteil vom 19.03.2002 (Az B 1KR 37/00 R)

„Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder

- die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen
- oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und auf Grund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.“

Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

- Ausschuss gebildet aus
 - Kassenärztlichen Bundesvereinigungen
 - Deutsche Krankenhausgesellschaft
 - Bundesverbände der Krankenkassen
 - Deutsche Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See
 - Verbände der Ersatzkassen

§ 35b 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 und Soziale Sicherung **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.
- (2) Die Nutzenbewertungen nach Absatz 1 werden dem **Gemeinsamen Bundesausschuss** als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 zugeleitet.

Einrichtung der Expertengruppen „Off-Label“ beim BfArM

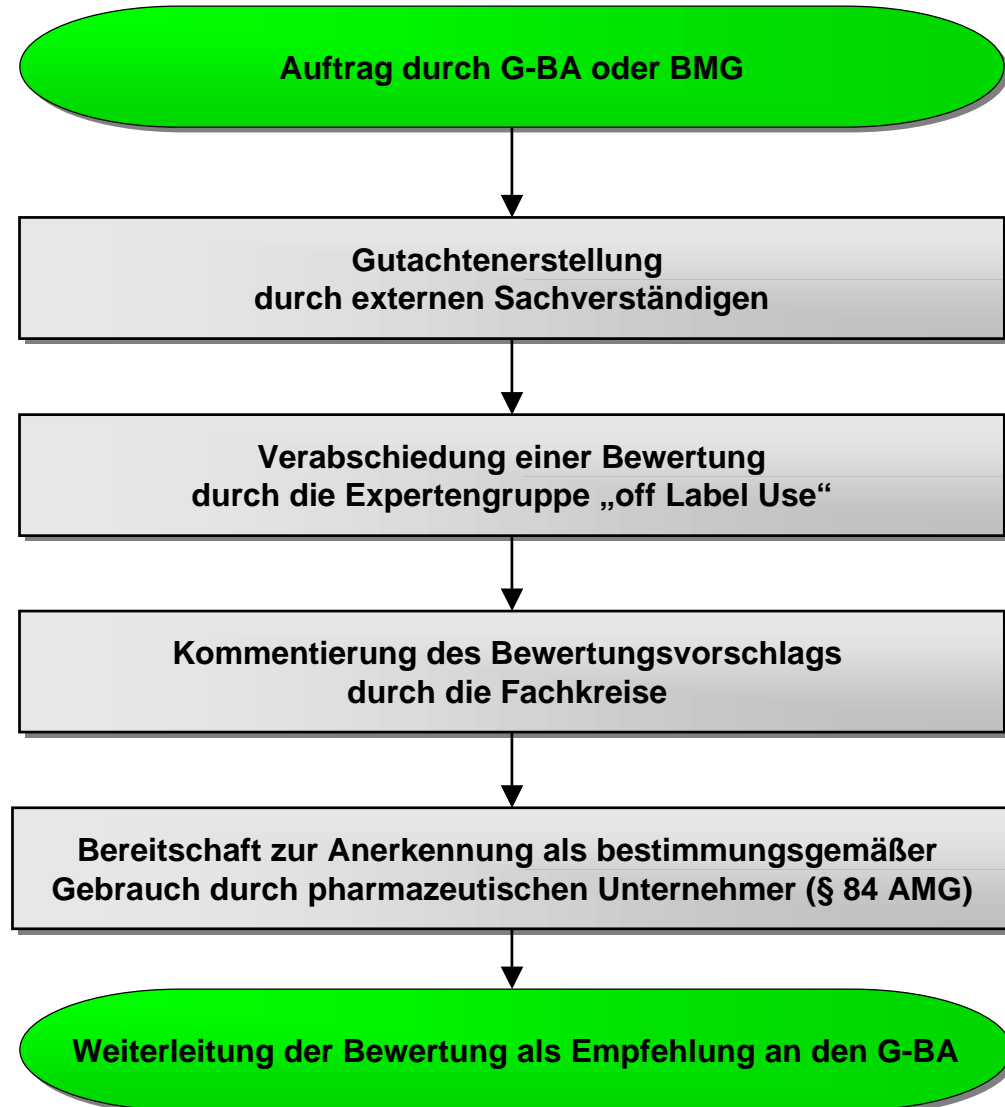
- Erste Expertengruppe „Off-Label“ 2003-2005
 - 5 Feststellungen wurden als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) weitergeleitet
- Rechtsgrundlage der Berufung der Expertengruppen in § 35b SGB V

Errichtungserlass des BMGS vom 31.08.2005

§ 1 Abs. 2

- (2) Die Expertengruppe Off-Label haben folgende Aufgaben:
- a) 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. Die Bewertungen sind in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen und erforderlichenfalls an die Weiterentwicklung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen.
 - b) Auskunftserteilung gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) und dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V 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.

Arbeitsweise der Expertengruppen „Off-Label Use“



Externe Sachverständige

- Hochschulstudium der Medizin, Approbation, Promotion oder vergleichbare naturwissenschaftliche Qualifikation
- Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln
- gute methodische Kenntnisse in der Auswertung klinischer Studien und der Beurteilung von Arzneimitteln
- mehrjährige klinische Erfahrung auf einem der vorgenannten Gebiete
- **Keine Interessenskonflikte** im Bereich des Gutachtenauftrages

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine wissenschaftliche Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).

Mit Erlass vom 31.08.2005 hat das BMG die Einrichtung von Expertengruppen zur wissenschaftlichen Bewertung der Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs (Expertengruppen Off-Label) verfügt. Gesetzliche Grundlage ist § 35b Absatz 3 des Sozialgesetzbuches V (SGB V). Die beim BfArM eingerichtete Geschäftsstelle führt die Geschäfte der Expertengruppen.

Die Expertengruppen haben die Aufgabe, Bewertungen eines off-label use auf der Grundlage einer wissenschaftlichen Aufbereitung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu erstellen und diese als Empfehlung dem Gemeinsamen Bundesausschuss (§ 91 SGB V) vorzulegen. Zunächst werden Expertengruppen in den Fachbereichen

**Onkologie
Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS
Neurologie/Psychiatrie**

eingerichtet.

Die Aufbereitung des wissenschaftlichen Materials soll durch externe Sachverständige erfolgen. Die Expertengruppe erarbeitet ihre Bewertung auf der Grundlage dieser Aufbereitung.

Die Geschäftsstelle Kommissionen (FG 63) der Abteilung 6 „Wissenschaftlicher Service“ sucht daher ab sofort

Externe Sachverständige auf Werkvertragsbasis

für die vorgenannten Gebiete. Die Honorierung erfolgt auf der Grundlage des Justizvergütungsgesetzes und Justizentschädigungsgesetzes (JVEG).

Aufgaben:

- Bewertung von vorliegendem Erkenntnismaterial zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, anhand strukturierter Analyse-Vorgaben („templates“)
- Teilnahme und Vertretung der Aufbereitungen auf der Sitzung der jeweiligen Expertengruppe
- Überarbeitung der Aufbereitungsentwürfe für die abschließende Bewertung

Anforderungen:

- Hochschulstudium der Medizin, Approbation, Promotion oder vergleichbare naturwissenschaftliche Qualifikation
- Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln
- gute methodische Kenntnisse in der Auswertung klinischer Studien und der Beurteilung von Arzneimitteln
- mehrjährige klinische Erfahrung auf einem der vorgenannten Gebiete
- fundierte Erfahrung im Umgang mit EDV, speziell medizinischen Datenbanken, Office-Funktionen und moderner Datenkommunikation

Nähere Auskünfte erteilt Frau Müllens unter der Rufnummer ☎ (0228) 207-4515.

Weitere Informationen über die Expertengruppen können im Internet unter <http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/offlabel/index.php> abgerufen werden.

Die Bewerbungsunterlagen müssen eine Erklärung über Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten und der pharmazeutischen Industrie einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen enthalten. Hierfür ist der auf der Internetadresse <http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/offlabel/InteressenerklaerungExt.rtf> abrufbare Vordruck zu verwenden.

Bewerbungen mit aussagekräftigen Unterlagen richten Sie bitte bis zum 13.02.2006 an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung 6, Geschäftsstelle Kommissionen (FG 63), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn.

Die Problematik des „Off-Label Use“ von Medikamenten



PD Dr. med. Thomas Sudhop

Abteilung „Wissenschaftlicher Service“

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Arbeitsaufträge des G-BA

Infektiologie/HIV

1. Amikacin bei Tuberkulose
2. Dapson bei Pneumocystis carinii Pneumonie
3. Dapson zur Toxoplasmoseprophylaxe in Kombination mit Pyrimethamin
4. Atovaquon zur Toxoplasmoseprophylaxe in Kombination mit Pyrimethamin

Arbeitsaufträge des G-BA

Neurologie/Psychiatrie

1. Methylphenidat bei ADHS im Erwachsenenalter
2. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenen- und Kindesalter
3. Amantadin bei der Multiplen Sklerose zur Behandlung der Fatigue
4. Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose
5. Intravenöse Immunglobuline bei der Multiplen Sklerose
6. Intravenöse Immunglobuline bei der Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CEDP)
7. Intravenöse Immunglobuline bei Multifocal Motorneuropathy (MMN)
8. Intravenöse Immunglobuline bei Myasthenia gravis
9. Intravenöse Immunglobuline bei Polymyositis
10. Intravenöse Immunglobuline bei Dermatomyositis

Arbeitsaufträge des G-BA

Onkologie

1. Trastuzumab in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms der Frau
2. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
3. Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL
4. 5-Fluorouracil beim metastasierten Ösophaguskarzinom sowie in der neoadjuvanten Therapie
5. 5-Fluorouracil bei metastasierten Kopf-Hals-Tumoren und in der neoadjuvanten Behandlungssituation
6. 5-Fluorouracil beim Analkarzinom in Kombination mit Mitomycin und/oder Bestrahlung
7. Mitomycin beim Analkarzinom in Kombination mit 5-Fluorouracil und/oder Bestrahlung
8. Etoposid bei Sarkomen in Kombination mit Carboplatin
9. Etoposid bei Ewing-Sarkom in verschiedenen Kombinationen
10. Porfimer-Natrium beim Klastskin-Tumor
11. Doxorubicin bei rezidivierendem Gliom
12. Systemische Anwendung von Interleukin-2 beim metastasierten malignen Melanom
13. Interferon alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie
14. Octreotid beim hepatozellulären Karzinom
15. Temozolomid in der adjuvanten Behandlung des Glioblastoms
16. Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom
17. Doxorubicin beim Merkel-Zellkarzinom
18. Carboplatin beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom
19. Dexamethason bei akuter lymphatischer Leukämie
20. Cromoglicinsäure bei Mastozytose
21. Rituximab beim Mantelzellymphom