

Off-Label-Anwendung

Einleitung

Die Off-Label-Anwendung eines Arzneimittels bezeichnet die Verwendung eines zugelassenen Arzneimittels durch das medizinische Fachpersonal, um einen Patienten in einer Weise zu behandeln, die durch die Marktzulassung (Marketing Authorization, MA) nicht gedeckt und in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) nicht angeführt ist.

Die Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln ist nicht durch EU-Recht geregelt und es steht keine einheitliche Definition zur Verfügung. Werbung für die Off-Label-Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels ist untersagt. Werbung muss der SmPC entsprechen.

Nicht zugelassene Arzneimittel versus Off-Label-Anwendung

Ein Arzneimittel ist „nicht lizenziert“, wenn es über keine Marktzulassung (Marketing Authorization, MA) verfügt. Ein nicht lizenziertes Arzneimittel ist nicht auf dem Markt erhältlich und kann nur in klinischen Studien oder in einem Compassionate Use- / Expanded-Access-Programm verwendet werden.

Die Off-Label-Anwendung hingegen betrifft ein lizenziertes Arzneimittel (eines, das über eine Marktzulassung verfügt), welches auf dem Markt verfügbar ist. Bei der Off-Label-Anwendung verwendet der Arzt ein zugelassenes Arzneimittel, um einen Patienten auf eine andere Art und Weise als die, für die das Arzneimittel zugelassen wurde, zu behandeln. Dazu gehören:

- Die Verwendung eines anderen Dosierungsschemas

- Die Verwendung für eine andere Indikation/Krankheit
- Die Verwendung für eine andere Population, zum Beispiel die pädiatrische Population (Kinder), wenn das Arzneimittel nur für Erwachsene bestimmt ist.

Wann ist die Off-Label-Anwendung angemessen?

Unter bestimmten Umständen kann die Off-Label-Anwendung medizinisch angemessen und ein wichtiges Element der qualitativ hochwertigen Patientenversorgung sein, jedoch nur im Rahmen der bestehenden, strengen gesetzlichen Anforderungen. Hierfür muss mit dem Patienten / den Eltern / der Betreuungsperson Folgendes besprochen werden:

- Ob das Arzneimittel in der Behandlung des Zustandes zugelassen ist, oder ob es sich um eine Off-Label-Anwendung handelt;
- Ob eine angemessene Alternative vorhanden ist;
- Ob die Off-Label-Behandlung gegenüber den zugelassenen Alternativen Vorteile birgt; **oder**
- Ob glaubwürdige Forschung die Off-Label-Anwendung unterstützt.

Die erforderliche Offenlegung schützt die Patientenautonomie und klärt Patienten über Alternativen und Risiken auf, was zu verbesserten Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung führt. Nachdem das Arzneimittel Off-Label angewendet wird, sollten zusätzliche Informationen über etwaige Unsicherheiten im Zusammenhang mit einer solchen Verwendung zur Verfügung gestellt werden. Die Patienten sollten um zusätzliche Information bitten, um spezifische Anliegen zu besprechen. Die Entscheidung eines Arztes, ein Arzneimittel Off-Label zu verschreiben, sollte auf evidenzbasierter Medizin beruhen und im besten Interesse und den medizinischen Bedürfnissen des Patienten entsprechend getroffen werden.

Es wird empfohlen, das Einwilligungsverfahren zu dokumentieren, und in einigen Fällen kann die Einholung einer schriftlichen Zustimmung angemessen sein.

Wird ein Arzneimittel Off-Label verschrieben, trägt der Arzt die Verantwortung für Probleme, die aus der Off-Label-Anwendung des Arzneimittels entstehen. Selbst wenn eine Off-Label-Behandlung erfolgreich und im Vergleich zu anderen möglichen Behandlungen im besten Interesse des Patienten ist, kann sie nicht erstattet werden, zumal sie nicht der gängigen Praxis entspricht. In vielen Fällen jedoch können Off-Label-Verschreibungen Teil der bewährten Methoden („Best Practice“) oder der Standardbehandlung sein.

Beispiele

HIV-Therapien

Ein Beispiel für eine Off-Label-Verschreibung ist eine HIV-Kombinationstherapie, die in der HIV-Prävention häufig als Off-Label eingesetzt wird. Das Arzneimittel ist nur in der Behandlung von HIV-positiven Patienten indiziert, zahlreiche Patienten nehmen es jedoch zu Vorbeugungszwecken. Patientenorganisationen spielen eine Schlüsselrolle bei der Beantragung einer Erweiterung der Indikation, um die Vorbeugung zusätzlich zur Behandlung aufzunehmen.

Ein weiteres Beispiel ist ein HIV-Arzneimittel, das nachweislich in niedrigeren Dosen als die für Erwachsene zugelassenen, wirkt. Jedoch ist eine Tablette mit einer niedrigeren Dosierung für erwachsene Patienten nicht verfügbar. Eine andere Formulierung (eine Prise Granulat) wurde für die pädiatrische Verwendung eingeführt, die die reduzierte Dosierung des gleichen Wirkstoffes ermöglicht. Erwachsene HIV-Patienten entscheiden sich für Off-Label-Verwendung der pädiatrischen Formulierung, um Nebenwirkungen und eine übermäßige Exposition zu reduzieren.

Onkologie

Die Off-Label-Situation ist in der Onkologie aus verschiedenen Gründen umfangreicher als in anderen medizinischen Bereichen, der Hauptgrund hierfür liegt jedoch in der großen Anzahl von verschiedenen Krebsarten. Ein Antikrebsmittel kann bei verschiedenen Krebsarten nützlich sein. Viele weit verbreitete Anti-Krebs-Arzneimittel sind nicht für alle Indikationen, bei denen sie wirksam eingesetzt werden könnten, lizenziert.

Pädiatrie

Verschreibungen für Kinder sind häufig Off-Label, da viele Medikamente nicht für die Verwendung in pädiatrischen Populationen getestet wurden und daher nicht für die Anwendung bei Kindern zugelassen sind. Die gängigsten Beispiele der Off-Label-Anwendung bei Kindern betreffen Arzneimittel, die in einer von der indizierten abweichenden Dosis oder Häufigkeit verschrieben werden. Es gibt auch Fälle, in denen Kinder das Arzneimittel für eine andere Indikation oder über einen anderen Verabreichungsweg erhielten.

Die Kinderarzneimittel-Verordnung wurde in der Europäischen Union eingeführt, um das Problem der Off-Label-Anwendung in der Pädiatrie anzugehen. Diese Regelung zielt darauf ab, die Gesundheit von Kindern in Europa durch Erleichterung der Entwicklung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln für Kinder zwischen 0 und 17 Jahren zu verbessern. Mit der Verordnung wird sichergestellt, dass die Arzneimittel eine hohe Qualität aufweisen ethisch erforscht und ordnungsgemäß zugelassen sind.

Pharmakovigilanz und Off-Label-Anwendung

Der Marktzulassungsinhaber ist verpflichtet, den zuständigen Behörden 'alle sonstigen neuen Informationen, die die Beurteilung der Vorteile und Risiken des betreffenden

Arzneimittels beeinflussen könnten', einschließlich 'Daten zur Anwendung des Arzneimittels, wenn die Anwendung außerhalb der Bedingungen der Marktzulassung liegt', zu melden.² Werden wichtige Informationen zur Sicherheit im Zusammenhang mit der Off-Label-Anwendung bekannt, sollten diese in die SmPC aufgenommen werden. Weitere Leitlinien sind in der EMA-Richtlinie zur Guten Pharmakovigilanz-Praxis (Good Pharmacovigilance Practices) enthalten.

Mit dem jüngsten Aufkommen der Nutzung von sozialen Medien und der direkten Interaktion zwischen Patientengemeinschaften können Patientenorganisationen eine entscheidende Rolle bei Ausweitung und Vertiefung der Reichweite und Effizienz der Arzneimittelüberwachung spielen. Dies ist im Falle der Off-Label-Anwendungen besonders wichtig. Pharmaunternehmen überwachen zunehmend Social Media-Websites und stellen formelle Kontakte mit Patientenorganisationen her, um den gesamten Lebenszyklus ihrer Produkte in anderen Formen als Post-Marketing-Studien nachzuverfolgen.

[glossary_exclude]Weitergehende Informationen

- Europäisches Parlament (2003). *Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel*.
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1442234648988&uri=CELEX:32001L0083> (Stand: 14. September 2015)
- Europäische Kommission (2015). *Arzneimittel für den menschlichen Gebrauch: Arzneimittel für Kinder*.
http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/index_en.htm (Stand: 14. September 2015[/glossary_exclude])

[glossary_exclude]Quellenangaben

1. Centers for Disease Control and Prevention (2015). *CDC Statement on IPERGAY trial of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention among men who have sex with men*. Retrieved 14 September, 2015, from <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2015/croi-media-statement.html>
2. European Medicines Agency (2014). *EMA/873138/2011 Rev 1 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1)*. Retrieved 14 September, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf[/glossary_exclude]

A2-5.14-v1.1