



Aktuelle Problemfälle bei Off-label Verordnungen

Prof. Dr. Matthias Augustin

Institut für Versorgungsforschung
in der Dermatologie und bei Pflegeberufen
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Institut für Versorgungsforschung
in der Dermatologie und bei Pflegeberufen



In der Wüste macht jeder einen Fehler nur einmal

Abseits aller Pisten

Georg Silva

Orientierung

Sandfelder

Bodendruck

Ausrüstung

Dünenfahrten

Survival

Schlamm

Wartung

Leistungsgewicht

Überquerung
der Flüsse

Fahrzeug

Reparaturen

Sachbuch für Geländefahrer



Ausschluss aufgrund „Off-label“-Status

3.4. Off-Label-Use

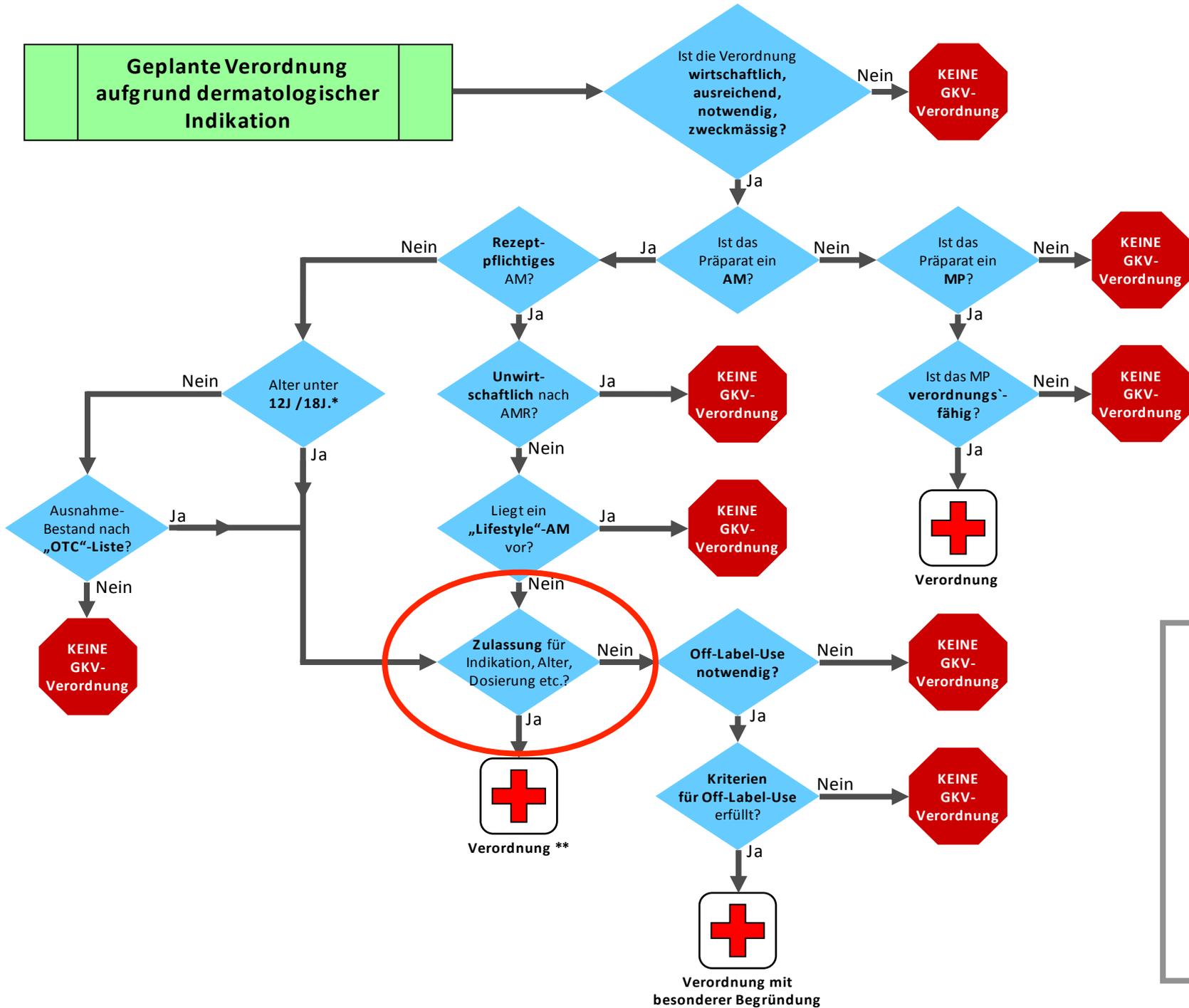
Off-Label-Use (OLU) ist die Verordnung zugelassener Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches. Medikamente dürfen grundsätzlich nicht im OLU zu Lasten der GKV verordnet werden. Ausnahmen sieht die Arzneimittel-Richtlinie unter folgenden Bedingungen vor:

- ▶ eine positive Empfehlung der Expertengruppe beim BfArM ist gegeben UND
- ▶ eine Anerkennung des Off-Label-Use als bestimmungsgemäßer Gebrauch durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt vor UND
- ▶ der Gemeinsame Bundesausschuss hat die Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie übernommen (Anlage VI Teil A)

Wichtig: Für nicht in dieser Richtlinie geregelten Off-label-use bleibt die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Verordnungsfähigkeit im Einzelfall unberührt. Hierzu zählen praktisch alle dermatologischen Indikationen.

Unter folgenden Umständen ist durch das Bundessozialgericht (Urteil vom 19.03.2002, Az: B 1 KR 37/00 R) die Verordnung noch nicht zugelassener Arzneimittel im **Off-Label-Use** zu Lasten der GKV zugelassen worden:

**Geplante Verordnung
aufgrund dermatologischer
Indikation**



Leitfaden zur Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen dermatologischen Therapie

für Dermatologen in GKV-Praxen und Klinikambulanz unter Beachtung der aktuellen Arzneimittel-Richtlinie

Herausgeber:
 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Präsident: Prof. Dr. Thomas Burgdorf, der Deutschen Dermatologischer BVDG Präsident: Dr. Michael Wehner
 Editor:
 Prof. Dr. Heidegger Augustin, Hamburg; Beirat: Prof. Dr. Hans-Martin Wehner, Prof. Dr. Hans-Joachim Tronnier, München; Dr. Britta Schwanitz, Göttingen; Dr. Gerd-Friedrich Pappert, Jena

Ausschluss aufgrund „Off-label“-Status

3.4. Off-Label-Use

Off-Label-Use (OLU) ist die Verordnung zugelassener Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches. Medikamente dürfen grundsätzlich nicht im OLU zu Lasten der GKV verordnet werden. Ausnahmen sieht die Arzneimittel-Richtlinie unter folgenden Bedingungen vor:

- ▶ eine positive Empfehlung der Expertengruppe beim BfArM ist gegeben UND
- ▶ eine Anerkennung des Off-Label-Use als bestimmungsgemäßer Gebrauch durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt vor UND
- ▶ der Gemeinsame Bundesausschuss hat die Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie übernommen (Anlage VI Teil A)

Wichtig: Für nicht in dieser Richtlinie geregelten Off-label-use bleibt die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Verordnungsfähigkeit im Einzelfall unberührt. Hierzu zählen praktisch alle dermatologischen Indikationen.

Unter folgenden Umständen ist durch das Bundessozialgericht (Urteil vom 19.03.2002, Az: B 1 KR 37/00 R) die Verordnung noch nicht zugelassener Arzneimittel im **Off-Label-Use** zu Lasten der GKV zugelassen worden:

Ausschluss aufgrund „Off-label“-Status

Anlage

[Anlage VI: Off-label-use \(früher: Anlage 9\)](#)

 [Anlage VI: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten \(190,3 kB\)](#)

Letzte Änderung: 15.10.2011

Zu dieser Anlage auflisten: [Beschlüsse](#), [Historie](#)

Unter „Off-Label-Use“ versteht man die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen und europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete

(Indikationen). Auf der Basis eines Erlasses des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) beauftragt der G-BA die eingerichteten Expertengruppen mit der Bewertung des Wissensstandes zum Off-Label-Use einzelner Wirkstoffe beziehungsweise Arzneimittel. Die Expertengruppen leiten dem G-BA die jeweils erarbeiteten Empfehlungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Off-Label-Use dieser Arzneimittel zur Umsetzung in der Arzneimittelrichtlinie zu.

Ausschluss aufgrund „Off-label“-Status

Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind

I.	unbesetzt	3
II.	unbesetzt	3
III.	Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie.....	3
IV.	Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose.....	5
V.	Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter.....	6
VI.	Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)	8
VII.	Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen	11
VIII.	Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom	13

Ausschluss aufgrund „Off-label“-Status

Teil B

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind

- | | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | Irinotecan (Campto®) zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium extensive disease, First-Line-Therapie | 15 |
| II. | Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms | 15 |
| III. | Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom..... | 15 |
| IV. | Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau..... | 15 |
| V. | Octreotid beim hepatozellulären Karzinom | 15 |

Ausschluss aufgrund „Off-label“-Status

Unter folgenden Umständen ist durch das Bundessozialgericht (Urteil vom 19.03.2002, Az: B 1 KR 37/00 R) die Verordnung noch nicht zugelassener Arzneimittel im **Off-Label-Use** zu Lasten der GKV zugelassen worden:

1. Es liegt eine **schwerwiegende Erkrankung** vor,
d.h.: Lebensbedrohlich oder mit starker, nachhaltiger Beeinträchtigung der Lebensqualität
2. Es gibt **kein gleichwertige, alternative zugelassenes Therapie**,
d.h.: zugelassene Präparate waren zuvor versucht worden, jedoch weniger wirksam oder nebenwirkungsträchtig
3. Es besteht **Aussicht auf Behandlungserfolg**
d.h.: a) das Präparat befindet sich in Phase III bzw. es besteht ein Zulassungsantrag oder
b) die Wirksamkeit ist durch kontrollierte Studien belegt und das Präparat stellt
einen Standard in der Dermatologie dar.



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Wann wird in der Dermatologie Off-label verordnet?

Saal-Umfrage



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Wann wird in der Dermatologie Off-label verordnet?

Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Jahren Verordnungen im Off-label Modus bei GKV-Patienten durchgeführt?

1. Nie
2. Unter 1% der Verordnungen
3. Ca. 1 bis 5%
4. Ca. 5-10%
5. Über 10%



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Wann wird in der Dermatologie Off-label verordnet?

Wie führen Sie Verordnungen im Off-label Modus bei GKV-Patienten durch?

1. Stets Privatrezept
2. Auf Kassenrezept, aber vorher bei der Kasse anfragen (lassen)
3. Stets und ohne Rückfrage auf Kassenrezept
4. Andere
5. Niemals Off-label



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Wann wird in der Dermatologie Off-label verordnet?

Hatten Sie in den letzten 5 Jahren Prüfungen auf einen sonstigen Schaden?

Wenn ja:

Welche Indikation?

Welches Medikament?



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Prüfung auf „sonstigen Schaden“ wg. Off-label use

Hochschulambulanz des IVDP am UKE (Prof. Augustin) 2011-2013

Substanz	Indikation	Vorgang bei	Stand
Cyclosporin A	Pyoderma gangr.	Prüfungsausschuss	abgewehrt
Mycophenolatmofetil	Neurodermitis	Prüfungsausschuss	abgewehrt
Mycophenolatmofetil	Neurodermitis	Prüfungsausschuss	Abgewehrt, Widerspruch KK
Adalimumab	Pyoderma gangr.	Krankenkasse	Widerspruch
Fumarsäureester	Sarkoidose	Krankenkasse	Zurückgenommen
Infliximab	Pyoderma gangr.	Prüfungsausschuss	abgewehrt
Adalimumab	Acne inversa	Sozialgericht	Verfahren läuft
WoundEL	Pyoderma gangr.	Prüf.ausschuss neg. jetzt Sozialgericht	Verfahren läuft

Kasuistik

Patient W.D., 78 Jahre

Schwere generalisierte Neurodermitis seit ca. 6 Jahren

Therapierefraktär auf topische Steroide (GCS) und CNI

Nur kurzzeitige Besserung auf systemische GCS

UV-Therapien (PUVA, UVA1) nicht vertragen

Gesamt-IgE 1781

SCORAD = 75

Juckreiz-VAS 9/10

Multiple Begleiterkrankungen, Pulmonale Hypertonie



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Kasuistik

Betreff: Herr [REDACTED]

Stellungnahme zum sozialmedizinischen Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkasse vom 24.02.2012

Sehr geehrte Damen und Herren,

gerne nehmen wir Stellung zum sozialmedizinischen Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkasse zum Off-Label-Use von Mykophenolatmofetil (CellCept®) bei o. g. Patienten (Herr xx, geb. am 09.04.1924) und im Besonderen zur erneuten Stellungnahme vom 07.05.2012

Diagnosen

1. Atopische Dermatitis
2. Z.n. perkutanem transfemoralem Aortenklappenersatz bei
3. Hochradige Aortenklappenstenose
4. Z.n. PTCA und 3fach DES-Implantation in M1 (05/2010)
5. Pulmonale Hypertonie
6. Arterielle Hypertonie
7. Diastolische Dysfunktion
8. Cholezystolithiasis
9. Benigne Prostatahyperplasie
10. Nierenzyste rechts
11. Hypercholesterinämie
12. Divertikulitis

Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Kasuistik

Entscheidung: Verordnung von Mycophenolatmofetil 2 g/d

CellCept® 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Rp ATC: L04AA06 

Zus.: 1 Durchstechfl. enth.: **Mycophenolatmofetil-HCl** (entspr. 500 mg Mycophenolatmofetil).

Sonst. Bestandteile: *Polysorbat 80, Citronensäure H₂O-frei, Salzsäure, Natriumchlorid.*

4 Durchstechfl. (N1)	100,27	PZN 00080016
----------------------	--------	--------------

Anw.: In Komb. m. Ciclosporin u. Corticosteroiden z. Prophyl. v. akut. Transplantatabstoß. b. Pat. m. allogener Nieren-, Herz- od. Lebertransplant. CellCept i.v.: nur b. erw. Pat. m. allogener Nieren- od. Lebertransplant.

Gegenanz.: **Z 45** (Susp.). Überempfindlichk. gg. Mycophenolsäure. CellCept i.v.: Schnelle Inj. od. Bolusinj.

Anw.-beschränk.: **Z 2** (Susp.), **Z 59** (Susp.). Nierentransplant.: Kdr. <2 J. Päd. herz- u. lebertransplant. Pat.: keine Daten. Pat. m. aktiven, schweren Erkrank. des Verdauungstraktes; Komb. m. Azathioprin u. AM m. Einfluss auf enterohepat. Kreislauf; Pat. m. selt. erbl. Defizienz d. Hypoxanthin-Guanin-phosphoribosyltransferase (HGPRT) wie dem Lesch-Nyhan- u. Kelley-Seegmiller-Syndrom

Schwang.: Strenge Ind.-stellung **Gr 7**. Ther. erst b. Ausschluss einer Schwang. Wirksame Kontrazept. muss vor Ther.-beginn begonnen u. mind. 6 Wo. nach der Behandl. angew. werden. Angeb. Missbild. wie abnormal geformte od. fehl. Ohrmuschel od. abnormal geformtes od. fehl. Mittelohr, bei Kdm. von Pat., die währ. der Schwang. mit CellCept in Komb. mit and. Immunsuppressiva behand. wurden; Fehlgeburten.

Stillz.: Kontraind.. In Tierstudien (Ratte) trat Mycophenolatmofetil i. d. Muttermilch über. **La 1**.

Nebenw.: **Z 36 a** (Susp.), **Z 45** (Susp.). In kontr. klin. Studien traten folg. wahrscheinl. od. möglicherw. mit CellCept verbundenen NW auf (mit



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Kasuistik

MDK: Besonderer Schaden, da Kriterien für OLU nicht erfüllt

- 1) Schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung,
- 2) keine anderen Therapien verfügbar,
- 3) auf Grund der wissenschaftlichen Datenlage besteht begründete Aussicht auf Behandlungserfolg.

Zu Punkt 1): (Sozialmedizinisches Gutachten) [...] Es besteht mit den Antragsstellern Einigkeit darüber, dass bei dem Versicherten eine schwere Form der Atopischen Dermatitis gegeben ist, die offenbar durch topische und symptomatische Therapiemaßnahmen nicht so beherrscht werden konnte, dass für den Versicherten eine ausreichend akzeptable Lebensqualität erzielbar war. Deshalb ist davon auszugehen, dass diese im vorliegenden Fall nachhaltig im Sinne der Sozialrechtsprechung beeinträchtigt wurde, womit dieses Kriterium als erfüllt angesehen werden kann, auch wenn die Atopische Dermatitis selbst bei schweren Verlaufsformen in der Regel nicht tödlich endet [...]



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Kasuistik

MDK: Besonderer Schaden, da Kriterien für OLU nicht erfüllt

Gutachter [...]

Die Antragssteller behaupten, dass eine Ciclosporin-Therapie im vorliegenden Fall aufgrund bestehender Kontraindikationen nicht durchführbar gewesen sei. Sie machen ausdrücklich auf eine Arterielle Hypertonie, eine Pulmonale Hypertonie und herzchirurgische Maßnahmen aufmerksam. Nach der Fachinformation stellt ein „unkontrollierter Bluthochdruck“ eine Kontraindikation dar und des weiteren „wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit Ciclosporin ... entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie“. Ein unkontrollierter Hypertonus, d.h. ein medikamentös nicht oder schlecht zu beeinflussender Bluthochdruck, kann im konkreten Fall nicht angenommen werden, da dokumentierende Befunde darüber nicht bekannt gemacht wurden. Eine Pulmonale Hypertonie oder vorgenommene herzchirurgische Operationen stellen keine Kontraindikationen für eine Ciclosporin-Therapie dar. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass eine Ciclosporin-Therapie prinzipiell möglich gewesen wäre [...]



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Kasuistik

Patient W.D., 78 Jahre

Aus dem kardiologischen Konsil des universitären Herzzentrums,
UKE Hamburg, 30.10.2011:

„... ist unter Berücksichtigung aller Begleiterkrankungen eine systemische Therapie mit Ciclosporin A aus kardiologischer Sicht kontraindiziert. Dies gilt ebenfalls für die intermittierende oder dauerhafte Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. Gegen die Behandlung mit Mycophenolatmofetil gibt es im vorliegenden Falle bei regelmäßigem Monitoring keine Einwände“



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Kasuistik

MDK: Besonderer Schaden, da Kriterien für OLU nicht erfüllt

Gutachter [...]

Die Antragssteller behaupten, dass eine Ciclosporin-Therapie im vorliegenden Fall aufgrund bestehender Kontraindikationen nicht durchführbar gewesen sei. Sie machen ausdrücklich auf eine Arterielle Hypertonie, eine Pulmonale Hypertonie und herzchirurgische Maßnahmen aufmerksam. Nach der Fachinformation stellt ein „unkontrollierter Bluthochdruck“ eine Kontraindikation dar und des weiteren „wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit Ciclosporin ... entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie“. Ein unkontrollierter Hypertonus, d.h. ein medikamentös nicht oder schlecht zu beeinflussender Bluthochdruck, kann im konkreten Fall nicht angenommen werden, da dokumentierende Befunde darüber nicht bekannt gemacht wurden. Eine Pulmonale Hypertonie oder vorgenommene herzchirurgische Operationen stellen keine Kontraindikationen für eine Ciclosporin-Therapie dar. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass eine Ciclosporin-Therapie prinzipiell möglich gewesen wäre [...]

Kasuistik

MDK: Besonderer Schaden, da Kriterien für OLU nicht erfüllt

Zu Punkt 3) [...] stellt das BSG klärend fest, dass Forschungsergebnisse vorliegen müssen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. 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 diese eine klinisch relevante Wirksamkeit, resp. einen klinischen Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen, oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsbereich zuverlässige, wissenschaftlich nachweisbare Aussagen zulassen und aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.

Kasuistik

MDK: Besonderer Schaden, da Kriterien für OLU nicht erfüllt

Ärztliche Stellungnahme:

Über die erfolgreiche Anwendung von Mykophenolatmophetil bei Neurodermitis wurden mehrere gleichlautend positive Fallberichte bzw. positive klinische Studien publiziert. Diese sprechen klar für eine Wirksamkeit von Mykophenolatmofetil bei atopischer Dermatitis:

- Benez et al. 2001: MMF-Dosis 2g/Tag Monat 1-5, 1g/Tag Monat 6-16 bzw. 2g/Tag für 12 Monate,
- Grundmann-Kollmann et al. 1999: MMF-Dosis 2g/Tag für 2 bzw. 4 Wochen
- Grundmann-Kollmann et al. 2001: MMF-Dosis 2x1g/Tag Woche 1-4, 2x500mg/Tag Woche 5-8,
- Hansen et al. 2000: MMF-Dosis 2x1g/Tag für 12 Wochen,
- Neuber et al. 2000: MMF-Dosis 1g/Tag Woche 1, 2g/Tag Woche 2-12.

In Fachkreisen - die die Autoren einer S2-Leitlinie zweifelsfrei darstellen - besteht daher sehr wohl ein Konsens zur Anwendung von Mykophenolatmofetil bei Neurodermitis. In der aktuellen *S2-Leitlinie Neurodermitis* lautet die Therapieempfehlung: „*Mycophenolat Mofetil kann (off label) bei Neurodermitis bei Erwachsenen mit bis zu 2g täglich eingesetzt werden, wenn Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert ist.*“ Dies ist bei [REDACTED] eindeutig der Fall.



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Kasuistik

Patient W.D., 78 Jahre

Entscheidung des Prüfungsausschusses: Keine Regressierung

Vorgehen bei „Off-label“-Status

Wenn Voraussetzungen eines Off-Label-Use verifiziert:

→ **Schriftliche Zustimmung zur Erstattungsfähigkeit bei Krankenkasse einholen.**

Fall 1: Zustimmung des Kostenträgers

→ **Kassenrezept ausstellen**

Fall 2: Krankenkasse lehnt die Erstattungsfähigkeit ab:

→ **Privatrezept; Patient kann sich um Erstattung bemühen.**

Vorgehen bei „Off-label“-Status

NB:

- **Stellt der Arzt ohne vorherige Zusage des Kostenträgers ein Kassenrezept aus, dann besteht das Risiko, dass er in Regress genommen wird und die Frage, ob ein Off-Label-Use vorgelegen hat, wird im Regressverfahren abzuklären sein.**
- **Hochschulambulanzen und Ermächtigungs-Ambulanzen sind den niedergelassenen KV-Praxen rechtlich gleichgestellt**



Einschränkungen der AM-Verordnung: OLU

Vorgehen bei „Off-label“-Status

Wichtig:

1. Gute Dokumentation ...

- ... von frustranen Vortherapien
- ... des Schweregrades im Verlauf (VAS oder PGA reicht)
- ... der Lebensqualität (z.B. Skindex, DLQI, SF-12 u.v.m.)

2. Literatur zur Evidenz zusammenstellen, incl. Studienberichte, Abstracts, Infos über Phase II/III-Studien

- z. Zt. Aufbau einer unterstützenden Datenbank (SOLUderm)



Vielen Dank !