



Klinische
Infektiologie

am Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.



Bild: pharmafactz.com

Weiterbildung im Bereich Infektiologie

Seminarblock 1 „Pharmakotherapie und medikamentöse Prophylaxe
von Infektionskrankheiten“

Seminar: off-label-use

Dresden, 24. Januar 2023

Was bedeutet off-label-use?

- Unter "Off-Label-Use" wird der **zulassungsüberschreitende Einsatz** eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen, Dosierung) verstanden.

- Abzugrenzen von
 - „Unlicensed Use“: AM hat in Dtl. (noch) keine Zulassung
 - Einzelimport §73 Abs. 3 AMG
 - „Compassionate Use“ (EMA) / „Expanded Access (FDA): AM wird aus humanen Erwägungen bei schwerer und/oder lebensbedrohender Krankheit ohne Therapiealternativen bereitgestellt; befindet sich in kl. Prüfung/Zulassungsverfahren; kein Zugang zur klinischen Studie; kostenlose Abgabe durch pU; Homepage BfArM Liste der bestätigten AM-Härtfallprogramme

Hintergrund - Arzneimittelrecht

- Seit 1976 können in Dtl. Arzneimittel nur nach Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das Paul-Ehrlich-Institut für Sera und Impfstoffe (PEI) oder die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) auf den Markt gebracht werden.
- Auf der Grundlage der vom antragstellenden pharmazeutischen Unternehmen (pU) vorgelegten Daten werden dann mit der **Zulassung** unter anderem die **Anwendungsgebiete** sowie die **Anwendungsart** und **Dosierung** des Arzneimittels festgelegt.
- Zulassungserweiterung für das pU wirtschaftlich wenig attraktiv (v.a. bei seltene Erkrankungen oder mit geringen Marktchancen; „nur“ ein zusätzliches Jahr an Unterlagenschutz)

Off-Label-Use Haftung

- Off-label Verschreibung liegt i.d.R. in der alleinigen (haftungsrechtlichen) Verantwortung des Arztes
- Gefährdungshaftung durch das pU ist grundsätzlich nur beim zulassungs- bzw. bestimmungsgemäßen Einsatz eines Arzneimittels gegeben
- Ausnahme: Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs durch die pU (vgl. Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI, Haftungsübernahme nach § 84 AMG)

„verweigerter“ Off-Label-Use Haftung

Wenn der Off-Label-Use dem medizinischen Standard entspricht, kann der Arzt sogar dazu verpflichtet sein. In einem bekannten Präzedenzfall verurteilte das Oberlandesgericht Köln im Jahre 1990 Ärzte zu Schadensersatz, weil sie ein Arzneimittel nicht rechtzeitig off-label einsetzten, obwohl dieser Off-Label-Use den Standard darstellte: In dem Fall ging es um Aciclovir, das damals auch Standardtherapie der Herpes-Encephalitis bei Kindern war, obwohl es dafür noch nicht zugelassen war. Die verurteilten Ärzte hatten Aciclovir bei dem Kind im Verlauf der Behandlung tatsächlich auch eingesetzt, aber nach Auffassung des Gerichts zu spät, womit ein Behandlungsfehler vorlag [16].

- Der Off-Label-Use kann dem medizinischen Standard entsprechen.
 - z. B. als Teil einer „evidenzbasierten Konsensus-Leitlinie“, S3-Leitlinie
- **Die Arzneimittelzulassung bestimmt nicht den medizinischen Standard.**

Leistung der GKV?

- damit eine **schwerwiegende** (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung behandelt wird, für die **keine andere Therapie verfügbar** ist und bei der aufgrund der **Datenlage** die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. (Bundessozialgericht, Urteil vom 19. März 2002, AZ.: B 1 KR 37/00 R).

http://www.kvmv.info/aerzte/40/30/OLU_Antrag_10122012.pdf

- das Medikament in Teil A der **Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI** aufgeführt ist und im dort festgelegten Rahmen (Patientengruppe, Indikation, Dosierung, Behandlungsdauer) verordnet wird.
- es im Rahmen einer vom G-BA nicht widersprochenen **klinischen Studie** nach **§ 35c Abs. 2 SGB V** eingesetzt wird.

Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI

- Der G-BA beauftragt die vom BMG eingerichteten Expertengruppen (mit Sitz beim BfArM) mit der Bewertung des Wissensstandes zum Off-Label-Use einzelner Wirkstoffe bzw. Arzneimittel.
- Die Expertengruppen leiten dem G-BA die jeweils erarbeiteten Empfehlungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Off-Label-Use dieser Arzneimittel zu.
- Die Empfehlungen der Expertengruppen werden vom G-BA in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt und führen so zu einer verbindlichen Regelung für den Off-Label-Einsatz der bewerteten Arzneimittel im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

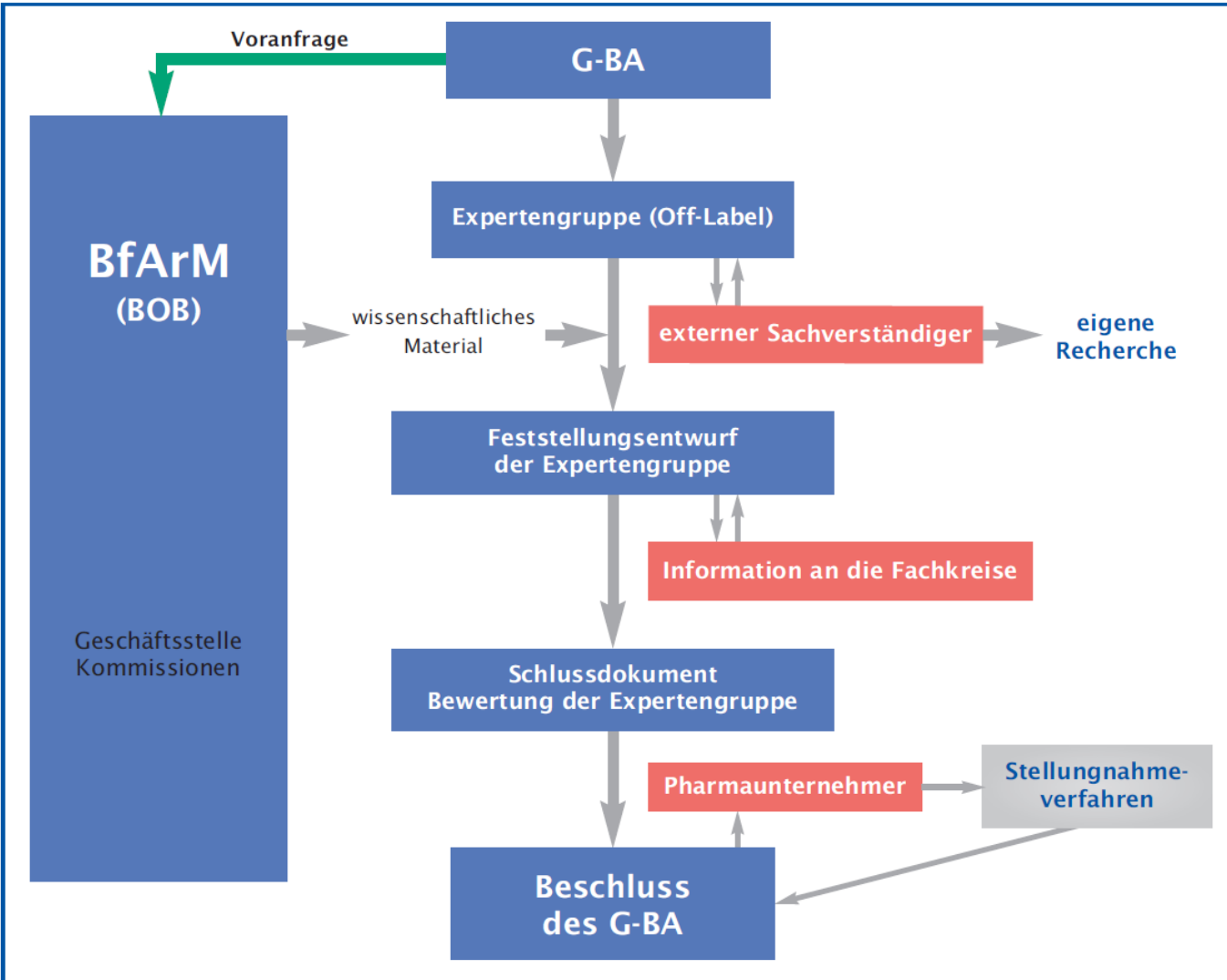


Abbildung 1:
 Schematische Darstellung der Abläufe der Behandlung eines Auftrags des G-BA an die Expertengruppen Off-Label

Expertengruppe Off-Label Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS (2005-2013); Innere Medizin (2014-2020); fachübergreifend (seit 2021)

AM-RL Anlage VI: TEIL A (verordnungsfähig)

- **Cotrimoxazol zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis (XXIV)**
- **Cotrimoxazol zur Prophylaxe von Pneumocystis-Pneumonien (XXIII)**
- **Dapson + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis (XXV)**
- **Amikacin bei Tuberkulose (XVIII)**
- **Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV (XV)**

AM-RL Anlage VI: TEIL B (nicht verordnungsfähig)

- **Dapson in der Monotherapie zur Behandlung der Pneumocystis carinii (VIII)**
- **Aldesleukin (auch als Adjuvans) bei HIV/AIDS (IX)**
- **Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei HIV/AIDS im Erwachsenenalter (auch als Adjuvans) (X)**
- **Atovaquon + Pyrimethamin zur Prophylaxe der Toxoplasmose- Enzephalitis (XIV)**

Off-Label-Use und UAE

- Datenbank zur ambulanten Verordnung + UAW-Erfassung, Quebec, Kanada
- 46.021 Pat., 151.305 Verordnungen (2005-2009)
- UAE On-label → 12,5 / 10.000 Pat.Monate
- UAE Off-label → 19,7 / 10.000 Pat.Monate
- **Off-label-use ohne Evidenz: 21,7 /10.000 Pat.Monate (AHR 1,54)**
- **Off-label-use mit Evidenz: 13,2 /10.000 Pat.Monate (AHR 1,1)**
- UAE bei Antiinfektiva off-label am höchsten (AHR 6,33; 66,2 /10.000 Pat.Monate)

Off-Label-Use und Antiinfektiva

- 25 Studien, 725.124.505 AI-Verordnungen
 - 15 davon bei päd. Pat. → Off-label: 1-94 %
 - 1 davon im ambulanten Bereich (USA) → Off-label: 23 %
 - **2 davon bei erwachsenen ITS-Pat. → Off-label: 19-43 %**
- Problem auf ITS: häufiger Infektionen durch MRE

Off-Label-Use und Antiinfektiva Inzidenz im KH

- Prospektive monozentrische Studie französ. Universitätsklinikum
- 11d (02/2015-06/2015)
- 160 AI- Verordnungen
 - davon **47,5% off-label** (1/3 Dosis, 2/3 Indikation)

Off-Label-Use und Antiinfektiva Inzidenz im KH

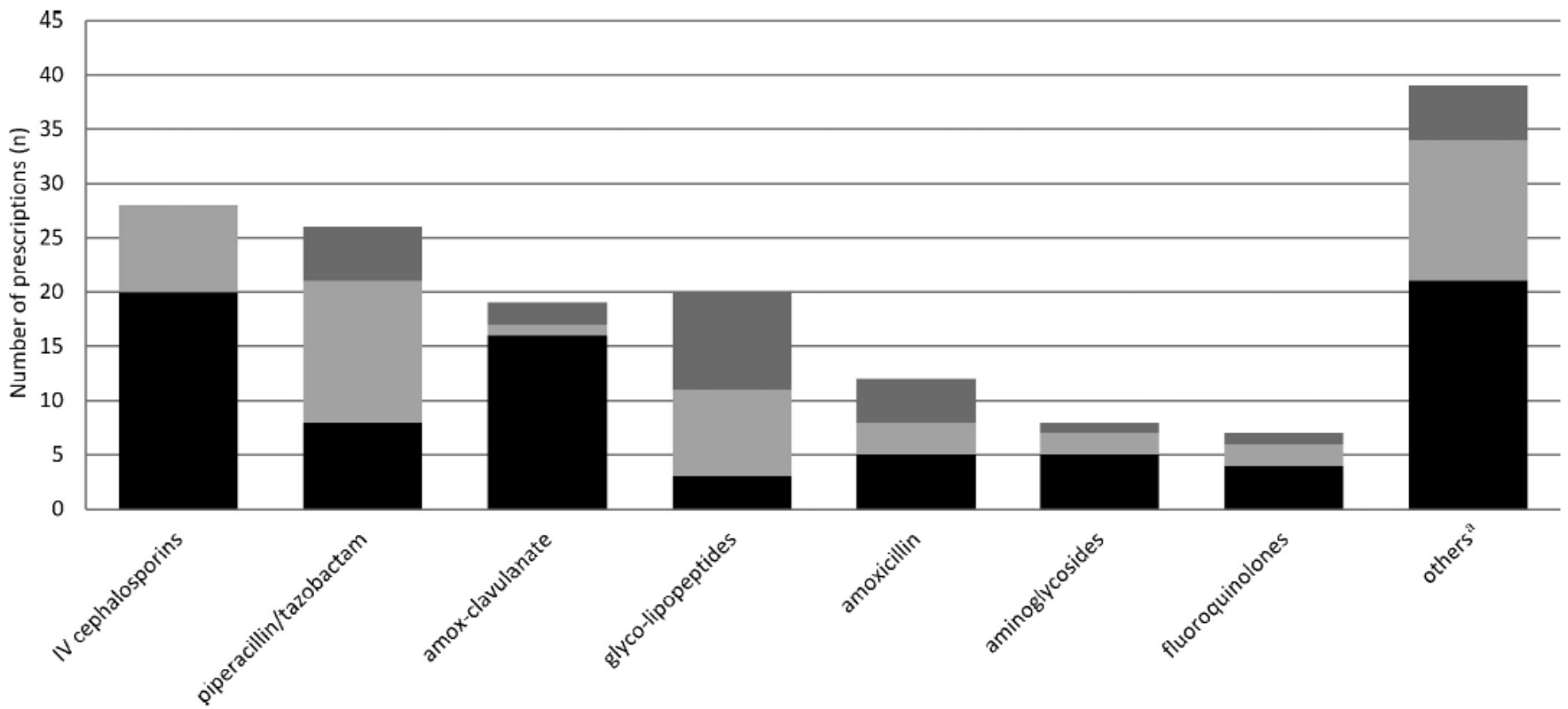


Fig. 2. Prescription conformity with marketing authorisation (MA) for each class of antibiotic. Filled black squares represent prescriptions in conformity with the MA-approved indications, whereas filled grey squares represent off-label indications and dark grey squares represent off-label doses. ^a Includes rifampicin, macrolides, trimethoprim/sulfamethoxazole, nitrofurantoin and oral fosfomicin. IV, intravenous.

Davido et al. *High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital.* IJAA. 2016

Off-Label-Use und Antiinfektiva Inzidenz im KH

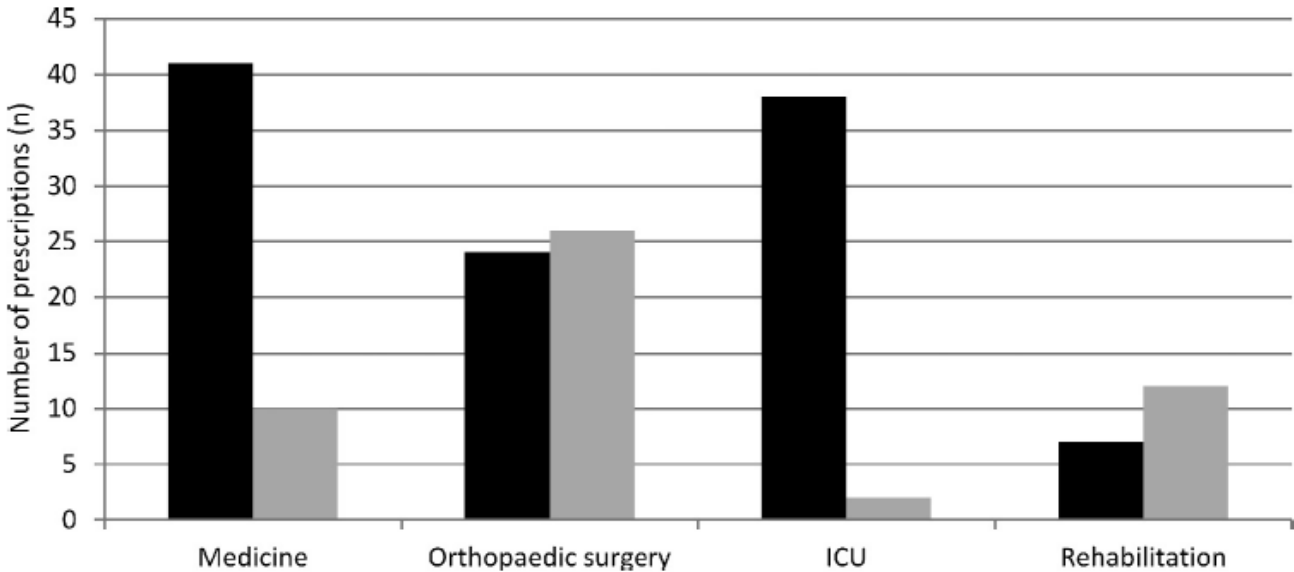


Fig. 1. Prescription conformity with marketing authorisation (MA) according to clinical departments. Filled black squares represent prescriptions in conformity with the MA-approved indications, whereas filled light grey squares represent off-label indications. ICU, intensive care unit.

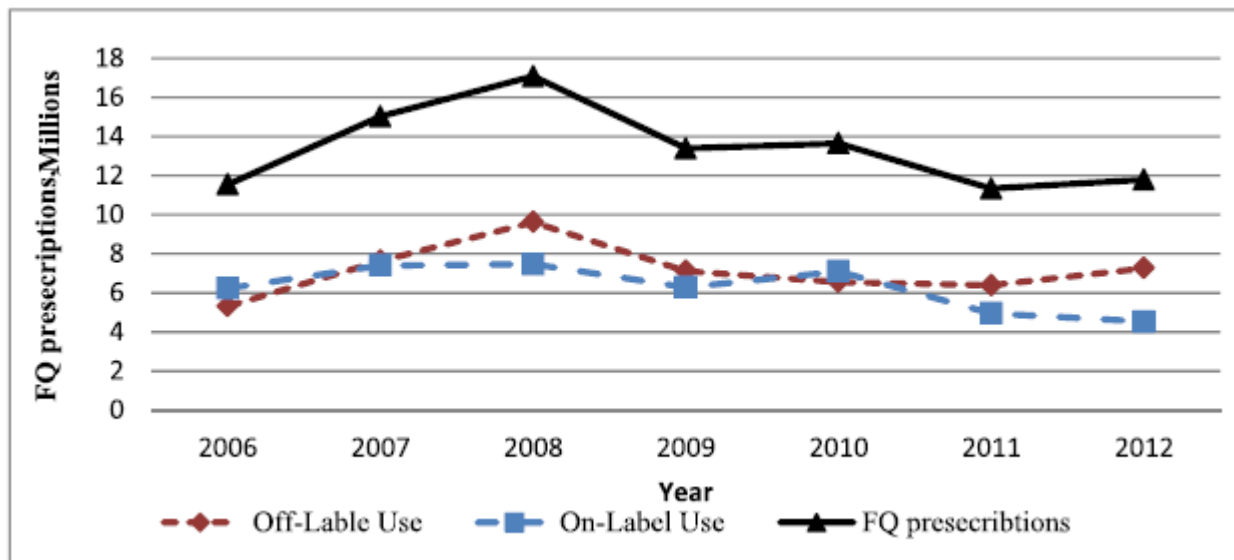
Davidov et al. *High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital.* IJAA. 2016

Off-Label-Use und Antiinfektiva Inzidenz im KH

- Prospektive monozentrische Studie Uniklinikum in Frankreich
- 11d (02/2015-06/2015)
- 160 AI- Verordnungen
 - davon **47,5% off-label** (1/3 Dosis, 2/3 Indikation)
 - **~ 80 % der off-label-Verordnungen entsprachen den aktuellen ID-Leitlinien-Empfehlungen**
 - kein signifikanter Unterschied bei UAE-Meldungen (off-label/in-label)
- Fazit der Autoren:
“the SPC is not the warrant of an appropriate use of antibiotics.”

Off-Label-Use und Antiinfektiva ambulant am Bsp. FQ

- 93 Millionen FQ-Verordnungen in den USA 2006-2012, **53,2 % off-label**



Bsp. Erythromycin

- Zugelassen bei versch. Infektionserkrankungen
= Makrolid-Antibiotikum
- NICHT zugelassen bei **Gastroparesis**
= Motilin-Agonist
- Clinical Guideline: Management of Gastroparesis (Camilleri 2013)

Erythromycin improves gastric emptying and symptoms from delayed gastric emptying. Administration of intravenous (IV) erythromycin should be considered when IV prokinetic therapy is needed in hospitalized patients. Oral treatment with erythromycin improves gastric emptying also. However, the long-term effectiveness of oral therapy is limited by tachyphylaxis. (Strong recommendation, moderate level of evidence)

Bsp. Erythromycin

■ NICE advice [ESUOM13] June 2013: Gastroparesis in adults: oral erythromycin

Effectiveness

- Five small studies (n=60), 4 of which reported on symptoms as an outcome.
- Only 1 study found a statistically significant benefit of oral erythromycin on symptoms compared with metoclopramide. Another controlled study found no benefit compared with placebo. Two uncontrolled studies found no benefit compared with baseline symptoms.

Safety

Erythromycin:

- Can rarely cause serious adverse effects such as hearing loss, allergic reactions, skin reactions, hepatic dysfunction and cardiac arrhythmias.
- Is associated with many drug interactions.
- Is contraindicated in people with known hypersensitivity, and in those taking astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, ergotamine, dihydroergotamine and simvastatin.
- Gastrointestinal adverse effects, including nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain, are common with erythromycin.

Bsp. Linezolid

■ Zulassung:

- Indikation: Pneumonie und schwere Haut-/Weichteilinfektion
- Dosierung: 2x600 mg
- Max. Behandlungsdauer: 28 Tage

■ Leitlinien:

- Tb (Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens DR-Tb)
- Knocheninfektion
- VRE-Infektion
- ...

Bsp. Ketokonazol ... off-label-use => orphan drug

- Ketoconazole HRA®
 - Orphan Drug bei **Cushing Syndrom** (hohe Cortison-Serumkonz.)
 - seit Nov 2014
 - Erkrankte in der EU: ca. 46.000

- Weitere orphan drugs:
 - Tobramycin inh. (CF)
 - Isavuconazol (Invasive Aspergillose, Mukormykose)
 - Delamanid, Paraaminosalicylsäure, Bedaquilin, Pretonamid (Tb)
 - Amikacin (MAC)
 - Bulevirtide (Hep D)
 - Letermovir (CMV-Px)
 - Obiltoxaximab (protective antigen Lungenmilzbrand)

Regulatorische Instrumente zur Reduzierung des Off-Label-Use

- Orphan Medicinal Products
- Paediatric Investigation Plan
- conditional approval (bedingte Zulassung mit Auflagen zur Nachlieferung von Daten)
- Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs)

- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC):
... collecting and reporting information on off-label use in **pharmacovigilance** [EMA/293194/2016]

- Wünschenswert: systematische Erfassung als Hinweis auf den „medical need“, bspw. durch geeignete, unabhängige **Register**

Zulassung (on-label-use) bedeutet Sicherheit?

Kuzucan et al. mayocp. 2020

- Antiinfektiva-Zulassungen zw. 1999 und 2018
 - 39 Indikationen ausgewertet (von 21 Antiinfektiva)
- Zulassung für Population, die von den Zulassungsstudien ausgeschlossen wurde
 - Bsp.: Pat. mit Immunsuppression: zu 70 % in den Zulassungsstudien ausgeschlossen; in der Fachinfo nur bei 2/27 Hinweis auf Ausschluss

Off-Label-Use

Take-home-message

- **Off-Label ist nicht synonym mit unangemessen**
 - **On-Label bedeutet nicht automatisch angemessen**
 - **Wenn der Off-Label-Use dem medizinischen Standard entspricht, kann der Arzt sogar dazu verpflichtet sein.**
 - **Der medizinische Standard und nicht die Arzneimittelzulassung ist der Schlüsselmaßstab der Arzthaftung...**
- ... und der pharmazeutischen Betreuung!**