

Kurzbericht des BMG-geförderten Forschungsvorhabens

Vorhabentitel	Projektstudie (Machbarkeitsstudie) zur Evaluierung von Daten nach §§ 303a ff SGB V i.V.m. der DaTraV hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit zur Gewinnung statistisch belastbarer Aussagen zur Quantität (ggf. zur Qualität) des in Deutschland praktizierten Off-Label-Use zu Lasten der GKV
Schlüsselbegriffe	nicht zertifizierter Gebrauch von Arzneimitteln, nicht zugelassene Arzneimittelanwendung, Off-Label-Use
Vorhabendurchführung	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Prof. Dr. med. Jürgen Fritze
Vorhabenleitung	Prof. Dr. med. Jürgen Fritze
Autor(en)	Jürgen Fritze ² , Peggy Beinlich ¹ , Claudia Riedel ¹ , Angelika Escherich ¹ , Thomas Sudhop ¹ und Karl Broich ¹ 1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2 Universität Frankfurt am Main
Vorhabenbeginn	17.02.2014
Vorhabenende	29.06.2018

1. Vorhabenbeschreibung, Vorhabenziele

Maßnahmenvorschlag 7 des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) empfiehlt unter anderem, eine „Studie zur Erfassung des Umfangs des Off-Label-Use (Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der durch die Zulassung festgelegten Anwendungsgebiete) bei Seltenen Erkrankungen anhand der Daten nach § 303a ff SGB V ...“ durchzuführen. Off-Label-Use ist zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) grundsätzlich ausgeschlossen. § 35c SGB V ermöglicht die Bewertung der Evidenz möglicher Off-Label-Indikationen durch Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf deren Basis der G-BA den Wirkstoff als im Off-Label-Use „verordnungsfähig“ (Teil A der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) oder als „nicht verordnungsfähig“ (Teil B) einstuft. Ziel ist, erstmals Daten zur epidemiologischen Relevanz von Off-Label-Use generell und speziell bei Seltenen Erkrankungen bereit zu stellen, die der G-BA nutzen kann, um den Auftragsbedarf gemäß des § 35c SGB V insbesondere bei Seltenen Erkrankungen zu identifizieren und ggf. zu priorisieren.

2. Durchführung, Methodik, Gender Mainstreaming

Unter der Annahme, Wirkstoffe mit nosologisch unspezifischer Pharmakodynamik könnten eher außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes eingesetzt werden, wurden spezifische Arzneimittelgruppen gemäß dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC-System) ausgewählt. Für die am häufigsten zu Lasten der GKV verordneten 176 Wirkstoffe entsprechend 179 ATC-Kodes (12 Wirkstoffgruppen: Antithrombotika, Antikoagulanzen, Immunstimulanzen, Immunsuppressiva, Antiepileptika (Antikonvulsiva), Antidepressiva, Antidementiva, Neuroleptika (Antipsychotika), Psychostimulanzen, Anxiolytika (Tranquillanzien), Hypnotika, Antineoplastika) wurden die Anwendungsgebiete in Kodes der ICD-10-GM übersetzt (durch ICD-Kodes operationalisiert). Die verordneten Fertigarzneimittel wurden anhand der Pharmazentralnummern (PZN) den ATC Kodes des jeweiligen Wirkstoffs zugeordnet. In den dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich zugrunde liegenden, nach § 303a ff SGB V im Informationssystem Versorgungsdaten (Datentransparenz) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) vorgehaltenen Daten der Berichtsjahre 2010 und 2011 aller gesetzlich Krankenversicherten (Vollerfassung) wurden diejenigen Versicherten als In-Label-Use (ILU) gezählt, bei denen der ATC-Kode im Beobachtungszeitraum mindestens einmal mit mindestens einem den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kode assoziiert war. Alle anderen wurden als Off-Label-Use gewertet. Bei diesen wurden alle jeweils bis über 13.000 kodierten ICD-Kodes daraufhin gesichtet, welche medizinisch plausiblen Indikationen für den Off-Label-Use sich identifizieren ließen. Die Häufigkeiten dieser ICD-Kodes wurden genutzt, um den Off-Label-Use zu quantifizieren mit dem Ziel, ihn möglichst vollständig aufzuklären. Die Analysen erfolgten grundsätzlich differenziert nach Alter und Geschlecht.

3. Ergebnisse, Schlussfolgerung, Fortführung

Der Off-Label-Use ließ sich bei fast allen Wirkstoffen zumindest näherungsweise quantifizierend aufklären. Der Off-Label-Use erstreckte sich von 0% (Acetylsalicylsäure, Amitriptylin, Vinflunin) bis 92% für das Neuroleptikum Fluspirilen. Eine große Zahl von Diagnosen (ICD-Kodes), denen der Off-Label-Use mutmaßlich gegolten hatte, wurde identifiziert, darunter überwiegend Seltene Erkrankungen. Die diesbezügliche Ausbeute war am größten bei den Zytostatika (viele seltene Malignome, also bösartige Neubildungen) und Immunsuppressiva (zahlreiche seltene Autoimmunkrankheiten).

Beim Off-Label-Use der Psychopharmaka wurden nur wenige Seltene Erkrankungen identifiziert. Unter den Psychopharmaka war der Off-Label-Use im Wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben, dies indem ICD-Kodes, die die Symptom-orientiert formulierten Anwendungsgebiete operationalisieren, häufig nicht kodiert wurden, sondern mutmaßlich nur die Grundkrankheit. Deshalb wurden die Psychopharmaka aus der Rangliste nach der Anzahl vom Off-Label-Use betroffener Patientinnen und Patienten ausgeschlossen. Danach verblieben 101 Wirkstoffe; hier waren Patientinnen und Patienten am häufigsten von einem Off-Label-Use des

Antiepileptikums Pregabalin betroffen, am seltensten des Zytostatikums (Mittel zur Krebstherapie) Azacitidin. Die Geschlechtswendigkeit des Off-Label-Use bei spezifischen Diagnosen entsprach überwiegend der Geschlechtswendigkeit der Diagnose (Indikation).

Zunächst werden Ergebnisse zu methodischen Fragen der Machbarkeit präsentiert und diskutiert (in der erweiterten Zusammenfassung Kapitel 1.3.0; im Volltext Kapitel 3.0). Dann werden die Ergebnisse zu jedem Wirkstoff in der erweiterten Zusammenfassung synoptisch nach Wirkstoffgruppen gemäß amtlicher Klassifikation (ATC) präsentiert (Kapitel 1.3.1 bis 1.3.11), wobei für die Antineoplastika - Zytostatika (Kapitel 1.3.3), Immunsuppressiva (Kapitel 1.3.5) und Antiepileptika - Antikonvulsiva (Kapitel 1.3.6) auch Synopsen der Diagnosen, die den Off-Label-Use motiviert haben konnten, quantifizierend dargestellt werden. Vollständige Listen mit den Diagnosen (ICD-Kodes), die den Off-Label-Use jedes einzelnen der 176 Wirkstoffe entsprechend 179 ATC-Kodes motiviert haben konnten, finden sich in den Anlagen, hier gegliedert nach Wirkstoffgruppen (Indikationsgebieten) gemäß ATC.

Aus dem Forschungsvorhaben resultieren folgende Empfehlungen:

- Prüfung der Ergebnisse auf Anwendbarkeit gemäß Kapitel 4 der Verfahrensordnung des G-BA und ggf. Beauftragung der Expertenkommissionen durch den G-BA nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Bewertung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse, wie in Maßnahmenvorschlag 7c des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) empfohlen.
- Befriedigung der aus den Ergebnissen resultierenden Forschungsbedarfe (Maßnahmenvorschlag 7d).
- Nutzung der nunmehr etablierten Methodik für Untersuchungen der Stabilität des Off-Label-Use über die Zeit und für Analysen des Off-Label-Use bei anderen Wirkstoffen.
- Nutzung der nunmehr etablierten Methodik für Zwecke der Pharmakovigilanz insbesondere bei Off-Label-Use.

4. Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG

Die Empfehlungen fließen in das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen, in dem das BMG Bündnispartner ist, ein.

Zu den Ergebnissen gehört auch, dass nunmehr stabile Datenbankabfrageskripte vorliegen, die mit geringem Aufwand auf andere Wirkstoffe und andere Berichtsjahre angewendet werden können. Wissenschaftlich bedeutsam wäre, anhand von Auswertungen jüngerer Jahrgänge zumindest zu einer Teilgruppe der bisher betrachteten Wirkstoffe die Stabilität des Off-Label-Use nach Umfang und Art (Indikationen, also ICD-Kodes) im Zeitverlauf zu prüfen. Außerdem wären Auswertungen der Daten nach §§ 303a ff SGB V bezüglich des Off-Label-Use weiterer Indikationsgruppen (gemäß ATC) und Wirkstoffe angezeigt.

5. Verwendete Literatur

- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Thrombozytenaggregationshemmer: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017;24: 8–20
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Psychostimulanzien: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017, 24: 56-62
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Antidementiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017, 24:107-118
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Spektren der Verordnung und Morbidität von Thrombozytenaggregationshemmern, Psychostimulanzien, Antidementiva. Korrektur und methodenkritischer Exkurs zur Aussagefähigkeit von Routinedaten. *Psychopharmakotherapie* 2017, 24:166-168
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Neuroleptika und Lithium: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2018;25(2):S1–30, *Psychopharmakotherapie* 2018;25: 58–68
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Antikonvulsiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2018;25: 177-194
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Anxiolytika und Hypnotika: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2018;25: 292–303