

‘off label use’ in der Onkologie

Onkologische Therapie in den letzten 20 Jahren

- neue wirksamere Medikamente
- Möglichkeit der Sequenztherapie
- schnelle Entwicklung der `maßgeschneiderten Therapie´
- Biomarker als prädiktive Faktoren

Beispiel: 41 jähriger Patient mit Magenkarzinom Stadium IV

- Operation nicht sinnvoll bei nachgewiesener Lebermetastasierung
- Standard-Chemotherapie (FLOT) für 4 Mo, partielles Ansprechen, nach 6 Mo Progress
- Wechsel des Chemotherapieregimens (ECX), erneut Ansprechen für 3 Mo, danach beginnender Progress
- Teilnahme an einer klinischen Studie, Ansprechen für 3 Mo, Progress
- Therapie-Versuch mit einem für Magenkrebs nicht zugelassenen Protokoll (**FOLFIRI**), gutes Ansprechen für 4 Mo, nach 7 Mo Progress
- erneuter Therapieversuch mit **FOLFIRI** und **off label** Kombination mit dem Antikörper **Bevacizumab**, erneutes Ansprechen für 4 Mo, wesentliche Besserung tumorbedingter Schmerzen, nach 8 Mo Progress

Regressklage der Krankenversicherung wegen Verordnung **nicht zugelassener Medikamente**

Beispiel: 41 jähriger Patient mit Magenkarzinom Stadium IV

- Ausschöpfung der Therapiestandards in der Erst- und Zweitlinientherapie als Grundlage für die off label Verordnung
- Mitomycin C als nicht verordnete Substanz seit > 30 Jahren für alle Krebserkrankungen zugelassen, bei Magenkarzinom Wirksamkeit < 10 %, Verordnung daher nicht erfolgt
- Vielversprechende Studienergebnisse zu off label Protokollen mit FOLFIRI + Bevacizumab
- Benefit einer 2-maligen Tumorrückbildung mit insgesamt 15 Mo progressionsfreier Zeit als Wirksamkeitsnachweis unter ambulant durchführbarer Therapie mit guter Symptomkontrolle
- Krankenversicherung am klinischen Verlauf des Einzelfalls uninteressiert, erfolgreiche Therapie kein Argument für Kostenübernahme

Beispiel: 38 jähriger Patient mit medullärem Schilddrüsenkarzinom Stadium IV

- ausgeprägtes Schmerzsyndrom bei Knochenmetastasen
- zugelassene Therapie mit Somatostatin-Analoga wirkungslos
- Therapieversuch mit **Vandetanib** im Vorfeld der Zulassung beantragt nach Vorlage vielversprechender Studienergebnisse
- Ablehnung der Kostenübernahme wegen ausstehender Zulassung
- Aufschub der Therapie: dynamischer Krankheitsprogress mit Querschnittssyndrom
- Einleitung der Therapie mit Vandetanib 8 Mo später (nach Zulassung), exzellentes Therapieansprechen mit 80% Rückbildung aller Metastasen, jedoch bleibende Querschnittslähmung

Vermeidung des off label use, ungünstiger Krankheitsverlauf

Beispiel: 45 jährige Patientin mit adenoid-zystischem Karzinom, Lungenmetastasen

- Progress unter Standard-Chemotherapie
- ausgeprägte Luftnot bei zunehmender Metastasierung in der Lunge
- Biomarkerbestimmung am Archivgewebe: **CD117 +**
- **Imatinib** (nicht zugelassen, Kosten ca 4000 Eur/Mo) evtl wirksam
- Krankenversicherung lehnt die Kostenübernahme für Behandlungsversuch über 2 Mo ab
- Pharma stellt Imatinib für 2 Mo zur Verfügung
- Tumorstabilisierung und Besserung der Luftnot nach 2 Mo
- erneuter Antrag über Weiterbehandlung an Krankenversicherung trotz Wirksamkeitsnachweis abgelehnt
- Therapiepause (6 Wo) mit erneuter Symptomverschlechterung zur Bearbeitung weiterer Kostenübernahmeanträge
- Pharma erteilt erneut Therapiezusage für 2 Mo

Problematik `off label use` in der Onkologie

- Tumorarten ohne wirksame zugelassene Standardtherapie
- zunehmende Anzahl von Patienten in gutem Allgemeinzustand nach Ausschöpfung der Standardtherapie, Weiterbehandlung sinnvoll, off-label unvermeidbar
- zahlreiche neue Substanzen nur für bestimmte Therapielinien zugelassen (zB Bevacizumab nur 1st-Linie bei Kolonkarzinom), Wirksamkeit jedoch auch in späteren Sequenzen erwiesen
- Studiendaten für seltenere Tumorarten nicht verfügbar (zB Schilddrüsenkarzinom, Endometriumkarzinom...), daher keine Argumentationsgrundlage für Diskussion mit Kostenträgern
- Zulassungsanträge werden zurückhaltend gestellt – ablaufende Patente, hohe Entwicklungskosten!

Problematik `off label use´ in der Onkologie

- steigende Patientenzahlen (Früherkennung, Überalterung, Zunahme von Umweltfaktoren....)
- längere Überlebenszeiten durch verbesserte Behandlungsoptionen möglich
- Symptomkontrolle durch ursächliche Therapie am wirksamsten, Einsparung von teuren Begleitmedikamenten, Einsparung von stationären Behandlungskosten
- Wirksamkeit onkologischer Therapeutika zunehmend über Gewebsmarker vorhersagbar
- weniger Diagnose- zunehmend Gewebsmarker-orientierte Therapieentscheidung sinnvoll. Diagnose-gebundene Medikamentenzulassung künftig nicht mehr zeitgenäß!

Zulassung neuer Medikamente

gesteuert durch Pharma:

marktwirtschaftliche Überlegungen
(Indikationsgebiete, Absatzchancen...)

Wettbewerbs-strategische Motive
(Konkurrenzunternehmen, Vergleichsprodukte...)

Zulassung neuer Medikamente

- Klinische Studien Phase I – IV obligatorische Zulassungsvoraussetzung
- Bedingungen zur wissenschaftlichen Substanzprüfung in den letzten 10 Jahren erheblich verschärft – Paul Ehrlich Institut
- Prüfungsprozess fast nur noch innerhalb der Großindustrie möglich
- Klinische Studien nur auf häufige (absatzstarke) Indikationen bezogen
- Biomarker als zukünftige Prädiktoren für Medikamentenwirksamkeit unabhängig von Diagnose-bezogener Zulassung

Aufgabe der Onkologie

Optimale Therapie im Einzelfall:

- Therapieauswahl nach publizierten Ergebnissen geprüfter Studien Phase I - IV (nicht immer zugelassene Indikationen)
- Berücksichtigung von Biomarkern
- Anwendung klinischer Studienergebnisse in der klinischen Praxis ohne Zeitverzug

Onkologische Therapie

- Medikamentverordnung in ärztlicher Verantwortung
- Therapieentscheidung anhand publizierter Daten, definierter Standards, Leitlinien der Fachgesellschaften abgesichert
- Therapieentscheidungen ausserhalb von Standardsituationen interdisziplinär in Tumorkonferenzen, Expertengremien zu treffen

Aber: verantwortlich (und regresspflichtig) ist der verordnende Arzt

Onkologische Therapie off label - Perspektiven

- Berücksichtigung von Biomarkern als Selektionskriterien über diagnosebezogene Zulassungsgrenzen hinweg
- Therapieleitlinien der Fachgesellschaften als akzeptierte Entscheidungsgrundlage (auch jenseits der Zulassung)
- Definition eines rechtmäßigen Entscheidungsgremiums, zB Tumorkonferenz, zur off label Therapie-Selektion ohne Zeitverzug