

On-Label – Off-Label

Gibt es eine Sicherheitsgarantie durch Regulation?

von Mathias Freund*

ABSTRACT

Der Off-Label-Use von Arzneimitteln zur Tumorbehandlung spielt in Deutschland eine zunehmende Rolle. Experten schätzen die Häufigkeit des Off-Label-Use in der Onkologie heute auf etwa 60 Prozent der Behandlungsfälle. Die Entwicklung zahlreicher neuer Arzneimittel in rascher Abfolge, die Beschränkung der beantragten Zulassungsindikationen auf häufige und eingegrenzte Krankheitsbilder und Behandlungssituationen aus wirtschaftlichen Erwägungen, die Seltenheit vieler onkologischer Erkrankungen beziehungsweise die zunehmende Differenzierung der onkologischen Diagnosen in neue Entitäten erklären diese Entwicklung. Eine weitgehende Lösung des Problems durch indikationsbezogene regulatorische Ansätze, zum Beispiel im Rahmen der Off-Label-Use-Kommission Onkologie beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder gar durch Änderung der Zulassungsphilosophie ist nicht wahrscheinlich. Es wird eine an die Qualifikation des Arztes gebundene Lösung zum Umgang mit dem Off-Label-Use vorgeschlagen.

Schlüsselworte: Onkologie, Off-Label-Use, Arzneimittelzulassung, Arzneimittelsicherheit, Arzneimittelrecht

There is an increasing incidence of off-label use of anti-cancer drugs in Germany. Experts estimate that 60 percent of all drug uses in oncology are off-label. This situation is explained by the rapid development of numerous new drugs and by restricting the application of the registration of such drugs to well-defined diseases and treatment indications due to economical considerations. Furthermore, many neoplastic diseases are rare and there is an increasing differentiation into new disease entities. A far-reaching solution of this problem by treatment-specific regulatory approaches for instance by the Off-Label Use Commission Oncology at the Federal Institute for Drugs and Medical Devices or even by changing the philosophy of drug registration is not likely to happen. A solution for off-label use tied to the qualification of the physician is being proposed.

Keywords: Oncology, off-label use, drug registration, drug safety, drug regulatory affairs

■ 1. Prolog

Das Medikament Thalidomid wurde 1954 synthetisiert und von 1957 bis Ende 1961 in Deutschland als Beruhigungsmittel Contergan rezeptfrei vertrieben. Spezielles Anwendungsgebiet: als Beruhigungsmittel in der Schwangerschaft. Heute wissen wir, dass Thalidomid ein potenter Angiogenese⁶-Inhibitor ist (alle Begriffe mit hochgestelltem „G“ werden im Glossar auf Seite 30 kurz erläutert). 5.000 Kinder mit schwersten Schädigungen wurden in Deutschland in der Folge einer Thalidomid-Einnahme geboren.

Der Contergan-Skandal führte zu einer tiefgehenden Umwälzung in Deutschland und zur Einführung eines modernen Zulassungsverfahrens. Der Contergan-Skandal und die Verbreitung von HIV-Infektionen durch Gerinnungspräparate in den 80er Jahren hinterließen in der Öffentlichkeit und in der Politik einen tiefen und traumatischen Eindruck. Neben einem gestiegenen Sicherheitsbewusstsein haben die Skandale bis in die heutige Zeit hinein die Diskussion über die Fragen der Zulassung und der Arzneimittelsicherheit mit emotionalen Belastungen versehen.

* Prof. Dr. med. Mathias Freund

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universität Rostock, Ernst-Heydemann-Straße 6,

18055 Rostock · Telefon: 0381 494-7420 · Fax: 0381 494-7422,
E-Mail: mathias.freund@onkologie-rostock.de

In diesem Artikel soll die Off-Label-Problematik als ein Ergebnis des Spannungsfelds von Arzneimittelsicherheit, Zulassungsindikationen, wachsender wissenschaftlicher Erkenntnis und ärztlicher Verantwortung bei der medikamentösen Therapie bösartiger Erkrankungen beleuchtet werden.

■ 2. Die Verengung der Zulassungsindikationen als ein Grund für den Off-Label-Use

Kernpunkt der Zulassung ist der Nachweis der Wirksamkeit und der Sicherheit eines Arzneimittels. Die Wirksamkeit bezieht sich bei malignen Erkrankungen auf Endpunkte wie Überlebensverlängerung, krankheitsfreies Intervall, Rückbildung von Tumormassen und Symptomen, Verbesserung von Befinden und Lebensqualität und anderes. Fragen der Sicherheit werden an der Häufigkeit und Schwere von Toxizitäten bis hin zur Häufigkeit therapieassoziierter Todesfälle gemessen. Als Königsweg für den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit wird die randomisierte Studie angesehen. Zur Problematik dieses Ansatzes einige Gedanken weiter unten.

Die Kosten für die Entwicklung eines neuartigen Medikaments lagen im Jahr 2000 je nach Rechnung zwischen 340 und 670 Millionen Euro (*DiMasi, Hansen und Grabowski 2003*). Der wirtschaftliche Schaden bei Nichtzulassung oder – noch schlimmer – Rückruf eines Arzneimittels vom Markt aufgrund von später erkannten unerwünschten Wirkungen ist erheblich. Dazu kommen Verlust von Prestige und Ansehen bei Arzneimittelherstellern und Zulassungsbehörden im letzteren Fall. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass Zulassungsstrategien sich nicht nur an den medizinischen Sachverhalten orientieren, sondern auch am Wunsch nach Zulassungserfolg und Risikominimierung.

So ist es zu erklären, dass nur wenige Zulassungen sich mit der Tumorbehandlung alter Patienten oder der von Patienten mit Komorbiditäten befassen, obwohl viele Tumorarten mit zunehmendem Lebensalter exponentiell zunehmen und in diesen Altersgruppen Komorbiditäten die Regel sind. Bei seltenen Erkrankungen gibt es in vielen Fällen überhaupt keine speziell zugelassenen Medikamente. Gleiches gilt für Kinder. Bedingt durch die Risikominimierung und Marktorientierung tut sich eine zunehmende Lücke zwischen den Zulassungsindikationen und den in der praktischen Behandlung befindlichen Patienten auf.

Das Problem wird dadurch weiter akzentuiert, dass aus Erwägungen der Risikominimierung auch die Zulassungsbehörden keine weiter gefassten Zulassungen mehr erteilen, sondern die Zulassung die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien

exakt widerspiegelt. Streng genommen gibt es natürlich auch nur für diese Patientengruppen eine Evidenz, die den Anforderungen einer auf randomisierte Vergleiche ausgerichteten Überprüfung standhält.

Eine weitere Überlegung: Biologisch und medizinisch macht es Sinn, ein Medikament in die Primärtherapie eines Tumors einzubauen, wenn es eine Aktivität im Zustand des Rezidivs⁶ oder der Refraktärität⁶ gezeigt hat. Zulassungstechnisch ist dieser Schluss nicht zulässig, denn die Aktivität für diese spezielle Situation ist nicht durch einen randomisierten Vergleich gezeigt.

Als Beispiel ist die Entwicklung der Zulassungsindikation für das seit mehr als 25 Jahren bekannte Zytostatikum Ifosfamid aufgeführt (Tabelle 1).

Durch die Differenzierung der Zulassungsindikationen ist der von anerkannten Autoren empfohlene Einsatz von Ifosfamid in der Primärtherapie der Hochrisiko-Hodenteratome oder bei Ewing-Sarkom⁸ in den Bereich des Off-Label-Use geraten. An der Datenlage hat sich jedoch in den letzten Jahren nichts geändert.

■ 3. Zunehmende Differenzierung von Diagnosen und Behandlungssituationen führt zu vermehrtem Off-Label-Use

Die zunehmende Einengung der Zulassungsindikationen kollidiert bei den Tumorerkrankungen auf fatale Weise mit dem Fortschritt in der Erforschung dieser Erkrankungen. Auf der Grundlage der Morphologie, vorangetrieben durch immunologische, zytogenetische und molekularbiologische Verfahren gelingt es zunehmend, vormalig als einheitlich klassifizierte Tumorentitäten in unterschiedliche biologische Entitäten⁸ aufzuschlüsseln. Beispielhaft soll dies an den malignen Non-Hodgkin-Lymphomen (lymphatische Tumore) dargestellt werden:

So nahm das 2.000 Seiten umfassende Standardwerk der Hämatologie von Wintrobe im Jahr 1981 Bezug auf die Rappaport-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (*Wintrobe et al. 1981*). Es wurde eine Unterteilung in neun Arten von Lymphomen vorgenommen, für die zu diesem Zeitpunkt lediglich zwei verschiedene medikamentöse Therapiestrategien bestanden. 20 Jahre später führt die WHO-Klassifikation 42 gut definierte Entitäten in derselben Krankheitsgruppe auf, die sich im Verlauf und in der Therapie erheblich unterscheiden (*Jaffe et al. 2001*).

Hinzu kommen unterschiedliche Situationen, in denen die Therapie eingesetzt werden kann: zum Beispiel als Primärthera-

TABELLE 1

Entwicklung der Zulassungsindikation für das Zytostatikum Ifosfamid

Ifosfamid (Holoxan®)

Zulassung laut Rote Liste 1998:

- „inoperable maligne Ifosfamid-empfindliche Tumoren, zum Beispiel Bronchial-, Ovarialkarzinom, Hodentumoren, Weichteilsarkome⁶, Mammakarzinom, Pankreas⁶karzinom, Hypernephrom⁶, Endometriumkarzinom⁶, maligne Lymphome⁶“

Zulassung laut Rote Liste 2002:

- „Bronchial-, Ovarialkarzinom, Hodentumoren, Weichteilsarkome, Ewing-Sarkom⁶, Zervixkarzinom, Mammakarzinom, Pankreaskarzinom, maligne Lymphome“

Zulassung laut Fachinformation 2005:

- | | |
|---|---|
| ■ Hodentumoren | Zur Kombinations-Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in den Stadien II bis IV nach TNM*-Klassifikation (Seminome ⁶ und Nicht-Seminome), welche nicht oder nicht genügend auf eine Initial-Chemotherapie ansprechen. |
| ■ Zervixkarzinom | Palliative Cisplatin/Ifosfamid Kombinations-Chemotherapie (alleinig, ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO**-Stadium IV B (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie. |
| ■ Mammakarzinom | Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären beziehungsweise rezidivierenden Mammakarzinomen. |
| ■ Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome | Zur Einzel- oder Kombinations-Chemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. |
| ■ Kleinzelliges Bronchialkarzinom | Zur Kombinations-Chemotherapie. |
| ■ Weichteilsarkome (inklusive Osteosarkom ⁶ und Rhabdomyosarkom ⁶) | Zur Einzel- oder Kombinations-Chemotherapie des Rhabdomyosarkoms oder des Osteosarkoms nach Versagen der Standardtherapien. Zur Einzel- oder Kombinations-Chemotherapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie. |
| ■ Ewing-Sarkom ⁶ | Zur Kombinations-Chemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie. |
| ■ Non-Hodgkin-Lymphome | Zur Kombinations-Chemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidierten Tumoren. |
| ■ Morbus Hodgkin | Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen der chemotherapeutischen beziehungsweise radiochemotherapeutischen Primärtherapie – im Rahmen anerkannter Kombinations-Chemotherapie-Regime wie zum Beispiel dem MINE***-Protokoll. |

* TNM = Tumor Nodule Metastasis (Internationales Klassifikationssystem für Tumorstadien)

** FIGO = Internationales Stadieneinteilungssystem nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

*** MINE = Kombination aus Mitoguazone, Ifosfamid, Vinorelbin, Etoposid

pie, bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung. Darüber hinaus sind verschiedene Altersgruppen und unterschiedliche Konstellationen mit Komorbiditäten zu betrachten.

Tabelle 2 gibt exemplarisch einen Überblick über die möglichen Konstellationen. Etwas vereinfacht (nicht jede Diagnose ist zum Beispiel in jedem Alter möglich, dafür sind allerdings auch weitere Risikofaktoren wie hohe Tumorlast oder molekulare Marker oder Einschränkungen durch Kombinationstherapien nicht berücksichtigt) ergeben sich etwa 750 unterschiedliche Situationen, mit denen ein Arzt bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen konfrontiert werden kann.

Es ist ganz klar, dass nur die häufigsten Entitäten in der häufigsten Krankheitskonstellation (zum Beispiel folliculäre Lymphome oder diffus-großzellige Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen) in die Zulassungsstrategien für neue Medikamente aufgenommen werden. Seltene Entitäten bleiben wegen des geringen Marktpotenzials praktisch immer außen vor. Erschwerend ist hier, dass der zeitliche und materielle Aufwand für von den Zulassungsbehörden geforderte randomisierte Studien aufgrund

der Seltenheit der Erkrankungen enorm wäre. Spezielle Situationen wie zum Beispiel rezidierte Erkrankungen bei alten Patienten mit Komorbiditäten werden für Zulassungsindikationen praktisch nie untersucht. Diese Überlegungen sind durchaus nicht abstrakt und theoretisch, sondern sie spiegeln die Praxis wider. Als Beispiel ist in Tabelle 3 die Zulassung eines modernen Krebs-Medikaments, Rituximab, aufgeführt.

Es fällt auf, dass eine Zulassung nur für die zwei häufigsten der 25 B-Zell-Lymphom-Entitäten besteht, und auch hier finden sich zum Teil irrationale Einschränkungen, die auf einer direkten Umsetzung der Aufnahmekriterien der Zulassungsstudien durch die Zulassungsbehörden beruhen. Auch bei vorsichtiger Betrachtung sind dem Autor sechs bis acht weitere B-Zell-Neoplasien bekannt, bei denen die Substanz mit Aussicht auf Erfolg eingesetzt werden kann, für die jedoch keine Zulassung besteht.

Diese Situation ist analog auf vielen Gebieten der Onkologie zu beobachten. Die Wirksamkeit der Medikamente beschränkt sich nicht auf die zugelassenen Indikationen, sondern geht weit darüber hinaus. Informationen hierzu bilden einen Großteil der

TABELLE 2

Differenzierung der Tumor-Erkrankungen am Beispiel der Non-Hodgkin-Lymphome

	Entitäten	Krankheitsstatus	Komorbidität und Alter
1981	Neun Entitäten ⁶ , jedoch nur zwei Therapiestrategien – – ...		
2001	42 Entitäten, weitere Differenzierung der Therapieoptionen – – ...	Sechs größere Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> ■ Primäre Erkrankung ■ Primär refraktäre Erkrankung ■ 1. Rezidiv ■ 2. Rezidiv ■ vielfach rezidierte Erkrankung ■ sekundär refraktäre Erkrankung (die Stadien spielen nicht bei allen Entitäten eine Rolle) 	Drei Altersgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ■ Kinder / Adoleszente ■ Erwachsene ■ alte Patienten (> 65 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> – mit Niereninsuffizienz – mit Herzinsuffizienz – sonstige Begleiterkrankungen
derzeit	werden weitere Risikogruppen aufgrund von molekularen Markern definiert		

Kombinationsmöglichkeiten (vereinfacht): 42 x 6 x 3 = 756

Quellen: Wintrobe et al. 1981; Jaffe et al. 2001

TABELLE 3

Gegenwärtiger Zulassungsstatus von Rituximab (CD20-Antikörper, MabThera®) laut Fachinformation, Stand Juli 2006

Indikation	Kommentar des Autors
MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.	Im 1. Rezidiv nach Chemotherapie ist die Substanz nicht zugelassen – wohl aber in der Primärtherapie und im 2. und folgenden Rezidiv!
MabThera ist in Kombination mit einer CVP*-Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III–IV angezeigt.	Beschränkung der Zulassung auf die Kombination mit der in Deutschland unüblichen CVP*-Chemotherapie! Sie beruht auf einer amerikanischen Zulassungsstudie.
MabThera ist für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom angezeigt, die auf eine Induktionstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie mit oder ohne MabThera, angesprochen haben.	Die Erhaltungstherapie ist beschränkt auf die Remission ⁶ nach erfolgreicher Therapie eines Rezidivs des Lymphoms. Nach erfolgreicher erstmaliger Behandlung wäre eine Erhaltungstherapie ebenfalls sinnvoll, ist jedoch nicht zugelassen.
MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP***-Chemotherapie angezeigt.	Beschränkung der Zulassung auf die Kombination mit einer speziellen Chemotherapie-Kombination.

* CVP = Kombination aus Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon

** CHOP = Kombination aus Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednisolon

Quelle: Hoffmann-La Roche 2006

wissenschaftlichen Kommunikationen auf den internationalen Kongressen des Gebiets.

Als ein weiterer Aspekt darf nicht übersehen werden, dass viele der angesprochenen Erkrankungen selten sind. Alle B-Zell-Lymphome befinden sich auf der Liste des amerikanischen National Institute of Health (NIH) für seltene Erkrankungen¹.

Die Definition einer „seltenen Erkrankung“ ist durch „The Rare Disease Act of 2002 (HR 4013)“ und den „US Orphan Drug Act“ festgelegt und geht von einer Prävalenz⁹ (von etwa 0,07 Prozent aus. In den Regularien wird festgestellt, dass „es nicht vernünftigerweise erwartet werden kann, dass die Kosten für die Entwicklung und Produktion von Medikamenten für diese Erkrankungen durch den Verkaufserlös in den USA refinanziert werden können“.

Die European Commission on Public Health definiert seltene Erkrankungen als „lebensbedrohliche oder chronisch beeinträch-

tigende Erkrankungen mit geringer Häufigkeit, so dass spezielle und vielseitige Anstrengungen erforderlich sind, um sie anzugehen. Die EU spricht von seltenen Erkrankungen bei einer Häufigkeit von 0,05 Prozent der Bevölkerung².

Es wird deutlich, dass bei immer engeren Zulassungsindikationen und immer kleinteiligerer Differenzierung der Tumordiagnose und Behandlungssituationen der On-Label-Use von der Regel zur Ausnahme geworden ist und der Off-Label-Use sich zum Regelfall entwickelt hat. Experten schätzen die Häufigkeit des Off-Label-Use in der Onkologie heute auf etwa 60 Prozent der Behandlungsfälle (Schmitz *et al.* 2005).

Unabhängig von der Frage, ob eine Zulassung eines Medikamentes für eine Indikation besteht oder nicht: Der Patient hat bei vorliegenden positiven Daten einen rechtlichen Anspruch auf die entsprechende Behandlung. Dies muss bei lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen mit besonderem Nachdruck festgestellt werden.

■ 4. Bessere Arzneimittelsicherheit durch enge Zulassungsindikationen?

Enge Zulassungsindikationen werden gern mit dem Hinweis auf Sicherheitsfragen begründet. Tatsache ist allerdings, dass die unerwünschten Wirkungen von Antineoplastika⁶ (Zytostatika) nur zu einem äußerst geringen Anteil von der Art des behandelten Tumors abhängig sind. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden in der Regel übergreifend an anderen Zielorganen manifest, so zum Beispiel

- dem hämatopoetischen (blutbildenden) System in Form der Knochenmarkdepression,
- dem Gastrointestinaltrakt in Form von Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen und Schleimhautentzündungen,
- am Nervensystem in Form von Neuropathie⁶ oder
- an der Haut in Form von akne-ähnlichen Erscheinungen oder entzündlichen Erscheinungen an Handflächen und Fußsohlen,

um nur einige Beispiele zu nennen. Entsprechend werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch allgemein übergreifend aus den Studien subsummiert und in den Zulassungsunterlagen aufgeführt. Es gibt keinen systematischen Beweis, dass die Sicherheit von systemischen⁶ Tumortherapien durch eine weitere Fassung der Zulassungsindikation verschlechtert würde.

■ 5. Die „Off-Label-Use-Kommission“ beim Bundesamt für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM)

Das ehemalige Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) hat mit Erlass vom 17. September 2002 die Errichtung der Expertengruppe „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs“ (Expertengruppe Off-Label) angeordnet. In der ersten Berufsperiode von September 2003 bis August 2005 hat sich diese Expertengruppe zunächst fast ausschließlich mit Arzneiverordnungen im Bereich der Onkologie befasst. Die Expertengruppe hat für das Fachgebiet Onkologie ein Methodenpapier erarbeitet, das als Vorlage für die Struktur des Abschlussberichtes und zur Bewertung beziehungsweise Extraktion von Therapiestudien bei der Abgabe von Feststellungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über den Off-Label-Gebrauch von zugelassenen Arzneimitteln verwendet wurde. Mit Erlass vom 31. August 2005 hat das BMGS die Einrichtung von Expertengruppen zur „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs“ nach Paragraph 35 b Absatz 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V auf drei Fachbereiche (HIV/Aids, Neurologie/Psychiatrie, Onkologie) ausgeweitet. Die Arbeit der Expertengruppe Off-Label aus der Beru-

ungsperiode September 2003 bis August 2005 wird durch eine im Dezember 2005 für zwei Jahre neu berufene Expertengruppe Onkologie weitergeführt.

Nach der im Internet zugänglichen Tabelle der Feststellungen aus der Zeit der ersten Off-Label-Expertengruppe und der Sachstandstabelle der aktuellen Expertengruppe Onkologie sind bisher sieben Fragestellungen abgearbeitet und an den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) weitergeleitet worden (www.bfarm.de). Bei der bisherigen Laufdauer der Expertengruppen von etwa zwei Jahren entspricht das weniger als drei ausgearbeiteten Fragestellungen pro Jahr. Es wird sich zeigen, ob diese Frequenz gesteigert werden kann.

Sicherlich kann die Expertengruppe Onkologie an dem einen oder anderen Brennpunkt nützliche Klärungen vorantreiben. Eine Lösung des sich rasant weiterentwickelnden Problems des Off-Label-Use auf ganzer Breite ist auf diese Weise nicht zu erwarten.

Das Vorliegen eines entsprechenden Gutachtens der Off-Label-Use-Kommission ist die Voraussetzung für eine entspre-

Aus dem Papier „Fragen und Antworten zum Thema Off-Label-Use“ des Gemeinsamen Bundesausschusses

Ein möglicher Grund für den Off-Label-Use, also die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, für die es nicht vorgesehen ist, liegt darin, dass sich medizinische Erkenntnisse über Krankheiten und deren medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten in hoher Geschwindigkeit entwickeln. In solchen Fällen kann die Anwendung eines bestimmten Arzneimittels außerhalb des eigentlichen Zulassungsbereiches vor einer Überprüfung durch die zuständige Zulassungsbehörde medizinisch sinnvoll sein, beispielsweise bei der Behandlung von Krebspatienten. Eine entsprechende Erweiterung der Zulassung für ein Arzneimittel ist durch den pharmazeutischen Unternehmer zu beantragen. Hierfür sind den Zulassungsbehörden zusätzliche Erkenntnisse aus klinischen Prüfungen für die weitergehende Nutzen-Risiko-Abwägung vorzulegen. Allein der pharmazeutische Unternehmer kann die Zulassung seiner Arzneimittel beziehungsweise deren Erweiterung oder Änderung betreiben. Dementsprechend ist es auch möglich, dass ein pharmazeutischer Unternehmer aus wirtschaftlichen Gründen keine Erweiterung der Zulassung für sein Medikament beantragt.

Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss⁵

chende Festlegung in der Liste zum erlaubten oder nicht erlaubten Off-Label-Use in den Arzneimittelrichtlinien. Insofern wird auch die Aufnahme des Off-Label-Use in die Arzneimittelrichtlinien keinen ausreichenden Beitrag zur Rechtssicherheit der Ärzte leisten können.

■ 6. Lösungsmöglichkeiten

Es zeichnet sich ab, dass ein erfolgreicher, an klassische Indikationen gebundener regulatorischer Ansatz nicht zu erwarten ist, es sei denn, man würde zu den global gefassten Indikationen früherer Jahre zurückkehren, wovon jedoch nicht auszugehen ist. Ein Verbleiben des Off-Label-Use und der wirtschaftlichen Folgefragen in Bezug auf die Therapiefinanzierung im Graubereich ist langfristig jedoch nicht wünschenswert.

Eine Lösung muss berücksichtigen, dass die Entscheidung zur belastenden Therapie einer lebensbedrohlichen Tumorerkrankung nach intensiven Gesprächen zwischen Arzt und Patient gefällt wird. Ein weiterer Faktor ist, dass progrediente (fortschreitende) Tumorerkrankungen rasche Entscheidungen verlangen beziehungsweise mangelnde Handlungsfähigkeit für den Patienten in seiner existenziellen Bedrohung als unerträglich und belastend empfunden werden muss. Eine sinnvolle Lösung für den Off-Label-Bereich muss dem Arzt in Interaktion mit dem Patienten Handlungs- und Entscheidungsmöglichkeiten eröffnen, ohne durch bürokratische Mechanismen belastet zu sein.

Um den Umgang mit dem Off-Label-Use qualitativ abzusichern, ist eine Definition der Qualifikation der entsprechenden Ärzte notwendig. Sie ist auch notwendig, um eine optimale Sicherheit des Patienten zu gewährleisten. Es ist zum einen die umfassende Kenntnis der meist fortgeschrittenen Tumorerkrankungen erforderlich und zum anderen eine tiefgehende krankheitsübergreifende Kenntnis der Eigenschaften und Nebenwirkungen der einzusetzenden Arzneimittel. Eine weitere Voraussetzung ist eine ausreichende Dichte der Erfahrungen im Fachgebiet, die nur bei hauptamtlicher Beschäftigung mit der medikamentösen Tumorthherapie gewährleistet ist.

In Deutschland besteht das Problem, dass die medikamentöse Tumorthherapie anders als in anderen Ländern de facto nicht in einer Berufsgruppe konzentriert ist. Sie gliedert sich auf verschiedene Bereiche wie zum Beispiel Hämatologie und Onkologie, Frauenheilkunde, Lungenheilkunde, Magen-Darm-Erkrankungen, Endokrinologie, Hautkrankheiten, Chirurgie, Neurologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Strahlentherapie, Kinder-Hämatologie und Kinder-Onkologie oder Urologie auf. Außerdem sind die Qualifikationsnachweise auf diesem Gebiet zwar

durch die Musterweiterbildungsordnung grob umrissen, werden aber durch die Festlegungen und die unterschiedliche Praxis der Landesärztekammern für das Bundesgebiet sehr uneinheitlich.

Seit 1989 führt die European Society of Medical Oncology (ESMO) ein europäisches Examen für Medizinische Onkologie durch³. Die Prüfungsdauer umfasst zwei Stunden. Der Großteil der Fragen bezieht sich auf die Tumorthherapie; aber auch andere klinische Aspekte werden abgefragt. Ein kleinerer Anteil der Fragen bezieht sich auf die Tumorbiologie, Epidemiologie oder Tumorpathologie. Bezüglich verschiedener Krankheitsentitäten werden Fragen zu Mammakarzinomen, gastrointestinalen Tumoren, Bronchialkarzinomen, Lymphomen, urologischen Malignomen und gynäkologischen Malignomen sowie auch zu hämatologischen Neoplasien⁶ etwa in gleicher Häufigkeit gestellt.

In einigen anderen Ländern Europas hat die ESMO-Prüfung einen hohen Stellenwert erlangt: In der Schweiz ist sie Voraussetzung für den Erwerb der Fachgebietsbezeichnung für medizinische Onkologie. Einige kleinere Länder Europas implementieren gegenwärtig die ESMO-Prüfung als notwendige Voraussetzung für die Qualifikation der medizinischen Onkologen im nationalen Rahmen (zum Beispiel in Slowenien). Die ESMO-Prüfung wird ergänzt durch die ESMO-MORA-Recertification⁴ (MORA = Medical Oncologist's Recertification Approval). Sie beinhaltet die Teilnahme an einem zertifizierten Fortbildungsprogramm und dient der Erhaltung der zertifizierten Qualifikation nach jeweils fünf Jahren.

Das ESMO-Examen und die MORA-Rezertifizierung würden sich sehr gut als Qualifikationsnachweis für den Off-Label-Use eignen, da umfassende und übergreifende Kenntnisse in der medizinischen Onkologie einschließlich der Indikationen für Antineoplastika⁶ und ihrer unerwünschten Wirkungen abgefragt werden. Für den Bereich der Pädiatrischen Onkologie gibt es keine vergleichbare europäische Qualifikation.

Vor dem Hintergrund dieser Erwägungen wird die Einführung einer persönlichen ärztlichen Berechtigung zum Off-Label-Use in der Onkologie („Flugscheinlösung“) vorgeschlagen (Tabelle 4). Als ein weiteres Regulativ müsste der Geltungsbereich für den Off-Label-Use definiert werden. Zur Feststellung einer solchen Definitionsliste könnte man sich bestehender Instanzen (zum Beispiel Gemeinsamer Bundesausschuss) bedienen.

Ganz praktisch würde dies bedeuten, dass nur Ärzte mit der Berechtigung zur Verordnung von antineoplastischen Medikamenten im Off-Label-Use entsprechende Rezepte ausstellen beziehungsweise Behandlungen anordnen dürfen. Die direkte Kopplung der Qualifikation des Arztes an die Anordnung der

TABELLE 4

Kriterien und Geltungsbereich für die ärztliche Berechtigung zum Off-Label-Use in der Onkologie*

Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> ■ hauptamtliche Tätigkeit in der medikamentösen Tumorthherapie <i>und</i> ■ ESMO-Examen / ESMO (European Society for Medical Oncology) plus MORA (Medical Oncologist's Recertification Approval) <i>oder</i> ■ Qualifikation Schwerpunkt Kinder-Hämatologie und Kinder-Onkologie
Geltungsbereich	<ul style="list-style-type: none"> ■ Seltene Erkrankungen entsprechend der bei der nationalen Gesundheitsbehörde der USA (National Institutes of Health, NIH) geführten Liste** <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ■ Spezielle Behandlungssituationen bei nicht seltenen Tumorerkrankungen, zum Beispiel <ul style="list-style-type: none"> – metastasiertes Mammakarzinom ab 1. Rezidiv – metastasierte kolorektale Karzinome ab 2. Rezidiv – fortgeschrittenes Pankreaskarzinom ab 1. Rezidiv – nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom ab 2. Rezidiv – usw.

* Hier kann ein Off-Label-Use stattfinden, wenn aufgrund vorliegender Daten zu erwarten ist, dass eine „nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht“ (Bundesverfassungsgericht 1 BVR 347/98 vom 6.12.2005)

** <http://ord.aspensys.com/asp/diseases/diseases.asp>

Quellen: ESMO/MORA

entsprechenden Therapie ist sinnvoll und logisch. Über die zur Therapie zwingend vorliegenden Arztbriefe und Dokumentationen (siehe unten) ist eine eindeutige Rückverfolgbarkeit für Überprüfungen gesichert.

Alternativ zu der hier skizzierten „Flugscheinlösung“ existieren Vorschläge, Zentren für die Behandlung von Organtumoren (Brustzentren, Darmzentren, Lungenzentren, Prostatazentren usw.) als Ganzes für den Off-Label-Use zu ermächtigen. Der Autor kann dieser Logik nicht folgen, da die Indikationsstellung für einen Off-Label-Use immer aus einer intensiven Abwägung zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten auf Grundlage der publizierten Datenlage und mit Berücksichtigung der Wünsche und der speziellen Situation des Patienten erfolgen muss. Insofern kann die Berechtigung zum Off-Label-Use nur an die persönliche Qualifikation eines Arztes gebunden sein.

■ 7. Ist ein spezielles Off-Label-Use-Register sinnvoll?

Es existieren keine gesicherten Informationen zum Off-Label-Use in Deutschland. Immer wieder wird in der Diskussion über Off-Label-Use der Wunsch laut, dass es eine spezielle Kontrolle der Effektivität der Behandlung und der Nebenwirkungen geben müsste. In diesem Zusammenhang wird häufig die Forderung nach einem speziellen Behandlungsregister für Off-Label-Use geäußert.

Der Wunsch nach mehr Information über das Ausmaß des Off-Label-Use ist berechtigt. Die Vorstellung jedoch, aus einem Register wirklich sinnvolle Informationen zu Nutzen und Nebenwirkungen zu erhalten, widerspricht fundamentalen Grundsätzen der Gewinnung von Evidenz in der Medizin. Patienten, die für einen Off-Label-Use in Frage kommen, haben heterogene Erkrankungen und befinden sich in heterogenen Erkrankungssituationen. Häufig liegen weitere Probleme wie Komorbiditäten

oder hohes Lebensalter vor. Oft befinden sich die Patienten in palliativen Situationen, in denen eine Evaluation der Therapieeffekte nach den harten Kriterien von Studien weder sinnvoll noch möglich ist. Es ist daher nicht wahrscheinlich, dass durch ein Register zum Off-Label-Use sinnvolle Daten zu Wirkungen und Nebenwirkungen generiert werden können. Ein ähnlicher Ansatz lag der Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts durchgeführten umfassenden Tumordokumentation in den klinischen Krebsregistern zugrunde. Trotz enormen Aufwands konnten hier keine sinnvollen Daten zu den Behandlungserfolgen spezieller Behandlungsmethoden oder ihrer Nebenwirkungen generiert werden. Nützlich sind die Register jedoch, wenn es um Diagnosehäufigkeiten und globale Parameter des Therapieerfolgs wie zum Beispiel Überlebenszeit geht.

Register können prospektiv angelegte Studien nicht ersetzen, in denen die Therapie, das Patientenkollektiv und die Evaluation von Wirkung und Nebenwirkung definiert sind. Nur durch prospektiv angelegte Studien können entsprechende valide Daten auf definierter Grundlage erhoben werden. Hier besteht in

Deutschland zurzeit durch die Erschwerung nichtkommerzieller klinischer Studien im Rahmen der Regelungen der 12. Arzneimittelgesetz-Novelle ein Problem, auf das hier einzugehen den Rahmen sprengen würde. Bei näherem Betrachten ist es letztlich nur sinnvoll, den Off-Label-Use zu erfassen, damit Hinweise für besondere Problemkonzentrationen beziehungsweise für die Anpassung der Geltungsbereichlisten gewonnen werden können.

Hierfür würde eine Anpassung vorhandener Dokumentationsmöglichkeiten ausreichen. Es könnte die ohnehin durchgeführte Eingabe von ICD (International Classification of Diseases) und OPS (Operationen- und Prozeduren-Schlüssel) im Rahmen der DRG (Diagnosis-Related Groups)-Dokumentation im Krankenhaus genutzt werden. Im Rahmen der Krankenhausbehandlung würde die Schaffung einer entsprechenden OPS die Rückverfolgung des Off-Label-Use und die Prüfung der persönlichen Berechtigung des Arztes über den Arztbrief ermöglichen. Es ist zu erwarten, dass eine der DRG-Dokumentation im Krankenhaus entsprechende Kodierung auch im niedergelassenen Bereich eingeführt werden wird. In diesem Fall könnte dort perspektivisch analog verfahren werden. ♦

Glossar

Angiogenese = Neubildung von Blutgefäßen

Antineoplastika = Arzneimittel mit Wirkung gegen Neoplasmen/Tumoren

Endometriumkarzinom = Gebärmutterkörperkrebs

Entität = biologisch definierte Subgruppe einer Erkrankung

Ewing-Sarkom = extrem bösartiger Knochenmarktumor

follikuläres Lymphom = Lymphknotentumor

hämatologische Neoplasie = Blutkrebs

Hypernephrom = ein spezielles Nierenkarzinom

Lymphom = Lymphknotentumor

Neoplasma = Neubildung, bösartiger Tumor

Neoplasie = Gewebeneubildung

Neuropathie = nichtentzündliche Nervenerkrankung

Osteosarkom = bösartiger Knochentumor

Pankreas = Bauchspeicheldrüse

Prävalenz = Häufigkeit einer Erkrankung in einer bestimmten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt

Refraktärität = die Krankheit spricht nicht auf ein Therapie an

Remission = vorübergehende Besserung beziehungsweise vorübergehendes Verschwinden von Krankheitszeichen

Rezidiv = Rückfall

Rhabdomyosarkom = bösartiger Tumor der quergestreiften Muskulatur

Sarkom = bösartiger Bindegewebstumor

Seminom = vom Keimgewebe ausgehender bösartiger Hodentumor

systemisch = den Gesamtorganismus oder ein Organsystem betreffend

Fußnoten

Web-Quellen

(letzter Zugriff im September 2006)

- 1 National Institutes of Health. List of rare diseases.
<http://ord.aspensys.com/asp/diseases/diseases.asp>
- 2 European Commission. Rare diseases.
http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.htm
- 3 ESMO. ESMO Examination.
<http://www.esmo.org/activities/evaluation/examination/>
- 4 ESMO. ESMO-MORA Recertification.
<http://www.esmo.org/activities/evaluation/recertification/>
- 5 Gemeinsamer Bundesausschuss. Off label use.
http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/news/2005-12-FAQ-Off_label_Format.pdf

Literatur

- Baxter Oncology GmbH (2005): Fachinformation Holoxan.**
- DiMasi JA/Hansen RW/Grabowski HG (2003):** The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*, Jg. 22, 151–185.
- Hoffmann-La Roche (2006): Fachinformation MabThera.**
- Jaffe E/Harris NL/Stein H et al. (eds) (2001):** Pathology & Genetics: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Washington: IARC Press.
- Schmitz S/Kleeberg UR/Seeber S et al. (2005):** Wenn Therapiekosten zum Zankapfel werden. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 100, A-1995–1997.
- Wintrobe MM/Lee GR/Boggs DR et al. (1981):** Clinical Hematology. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger.

DER AUTOR



Prof. Dr. med. Mathias Freund

Jahrgang 1949, studierte Medizin an der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen. Es folgte die Weiterbildung als Facharzt für Innere Medizin und in Hämatologie und Internistische Onkologie an der Medizinischen Klinik II der Universität Tübingen. Von 1982 bis 1994 leitender Oberarzt in der Abteilung

für Hämatologie und Onkologie an der Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 1994 Professor für Innere Medizin und Direktor der Abteilung Hämatologie und Onkologie in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock. Mitglied der Expertenkommission Off-Label-Use beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte.