

# „Off-Label Use“ in der Onkologie

---

## Die Karriere eines Medikaments bis zur Zulassung und danach

Hans-Joachim Weber

Berlin, 01. März 2004

### Der Auftrag

Die ... Maßnahmen werde ich treffen zum Nutzen der Leidenden und nach meinem Vermögen und Urteil, Schädigung und Unrecht aber von ihnen abwenden.

EID DES HIPPOKRATES

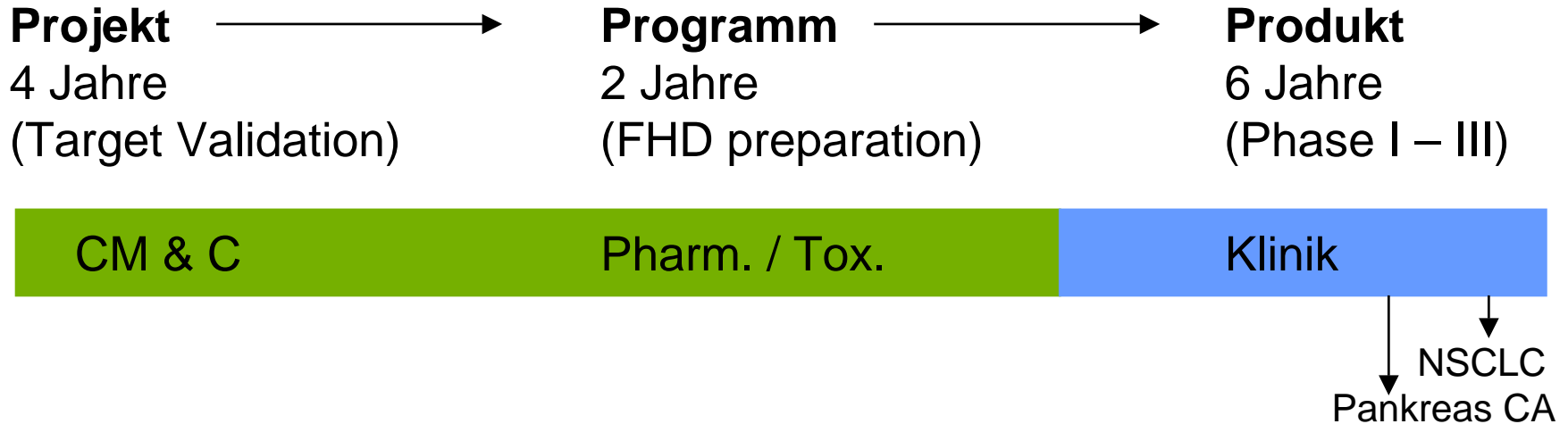
# Der Goldstandard: die Arzneimittelzulassung

- **Arzneimittelsicherheit** ist ein Kernelement der Zulassung  
Patientenschutz ↔ Risikominimierung ↔ Produktschutz
- Wirtschaftlicher Erfolg setzt die Entwicklung und Vermarktung sicherer und wirksamer Arzneimittel voraus  
Patientennutzen ↔ Wirksamkeit ↔ Produkterfolg
- Die Kriterien zur Bewertung von Arzneimitteln im Zulassungsprozess sind über Jahre gewachsen und gut etabliert.  
Verbraucherschutz

**Die Bewerbung** orientiert sich am Zulassungsstatus (§3aHWG)  
Information über Stand des Wissens *auf Anfrage* und in wissenschaftlichen Konferenzen möglich

**Ein „Bypass“ der Zulassung ist nicht im Interesse des pharmazeutischen Herstellers**

# Die Arzneimittelentwicklung: bis zur Zulassung

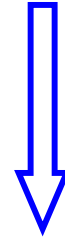


- 800 Mill. \$
- 12 Jahre
- 1400 „Mannjahre“
- 2 Bäume
- Realisierungsproblematik
  - Ressourcenengpässe (\$\$ und people)
  - Biometrie / Patientenrekurtierung
  - Orphan Diseases; pädiatrische Studien

**Eine parallele Entwicklung des gesamten Potentials eines Arzneimittels ist praktisch und wirtschaftlich nicht möglich**

# Off-Label Use: Routine der Patientenversorgung

- Zeitfenster
- „Schmalspurzulassung“
  - Orientiert eng an den Kriterien der Studienprotokolle
  - Indikation + Krankheitsstadium + Kombination + Dosierung
- Machbarkeit



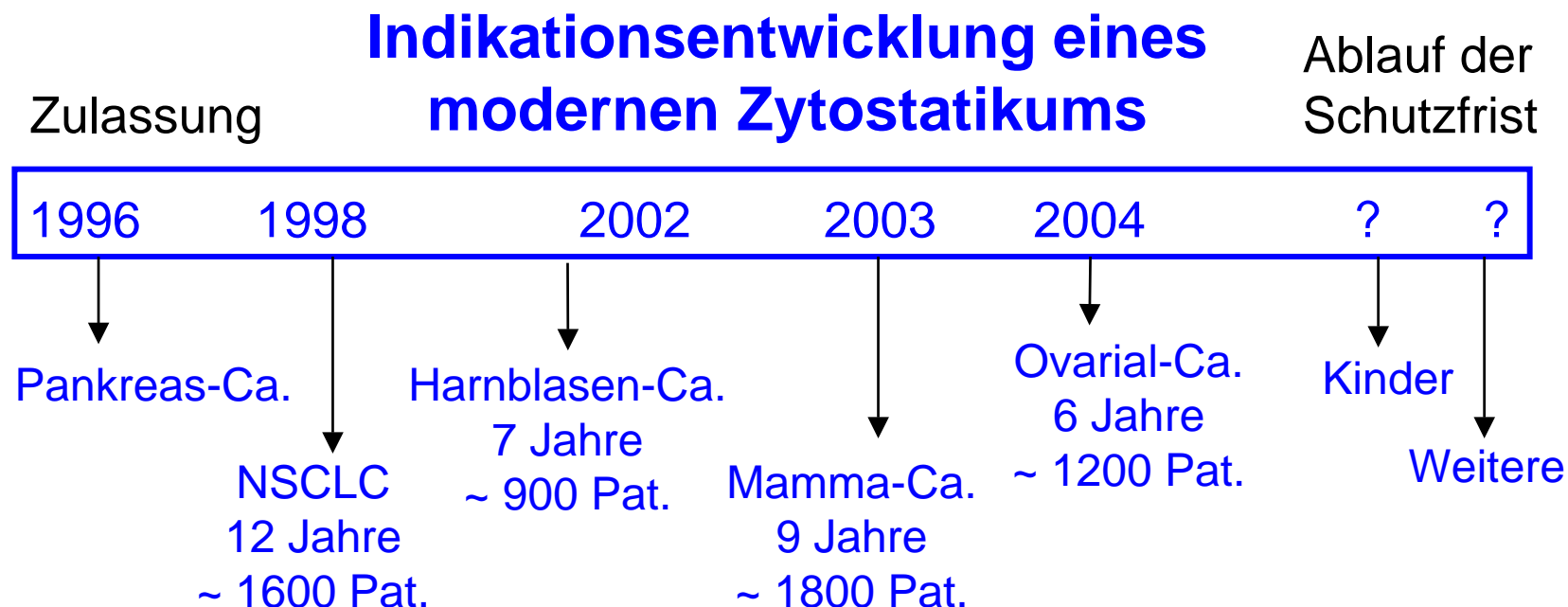
Regulatorische Evidenz	„Kollateral-nutzen“
Externe Evidenz	

## Vereinfachte / beschleunigte Zulassungsverfahren ...

- „Accelerated Approval“ in case of compelling health reasons
- „Exceptional Circumstances“ z. B. [Ritomavir 182T](#) – [Interferon beta1a 676T](#)
- „Orphan Drugs“ 11 / 65 zugelassen – z. B. [Bosentan 15 Mon.](#)

**... sind nicht einfach oder schnell**

# Die Arzneimittelentwicklung: nach der Zulassung



## Weitere Forschung in der Nachzulassung

- **Metaanalysen**  
z. B. NSCLC 4000 Pts.
- **AWBs**  
„Versorgungsforschung“ / HO
- **IITs**  
Therapieoptimierungsprüfungen
- **PhV**  
Arzneimittelsicherheit

## Grenzen des Off-Label Use

- **„Wacklige Evidenzen“**  
*Viele therapeutische Irrwege ergeben sich aus klinischen Studien mit ungenügend grossen Fallzahlen ...* Prof. Kaufmann, FAZ 11/99

# Zusammenfassung und Vorschläge

---

Die Arzneimittelentwicklung ist mit der Zulassung nicht beendet –  
*Forschung und Stand des Wissens jenseits der Zulassung.*

Die Karriere des AM (Indikationserweiterung, Off-Label Use)  
orientiert sich an den gültigen Kriterien des Erkenntnisgewinns

in der Regel konfirmatorische Studien

oder

beschleunigte Zulassung auf der Grundlage der Phase II bzw.  
Off Label auf der Grundlage der Phase II mit der Möglichkeit des  
weiteren Erkenntnisgewinns in TOPs, AWBs, Phase III

oder

Interne Evidenz in Kombination mit Konsens (z. B. Leitlinien)

ORPHAN / PÄDIATRIE  
bzw. nach Standard  
austherapierte Fälle  
(3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> line treatment)

Rahmenbedingungen:

- Regularien für IITs / TOPs (12. AMG Novelle !)
- Ökonomische / regulatorische Anreize

# Der regulatorische Standard wird feinkörniger

## Onkolytikum „alt“

Eldisine® (Vindesinsulfat)

### Anwendungsgebiete

ELDISINE hat sich **als Monosubstanz bzw. in Kombination** mit anderen onkolytisch wirksamen Substanzen bei der Behandlung folgender Erkrankungen als wirksam erwiesen:

.....

**Eindeutiges Ansprechen wurde auch** bei den folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst **geringe Erfahrung** vor: .....

**In Einzelfällen** wurde ein eindeutiges Ansprechen auch beobachtet bei .....

### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

**Die Dosis ist** der Indikation, dem angewandten Kombinationsschematherapieplan und dem Zustand des Patienten **individuell anzupassen** ... übliche

Dosierung .....

Bei Kindern .....

**15 Zeilen**

## Onkolytikum „neu“

Gemzar® (Gemcitabinhydrochlorid)

### Anwendungsgebiete

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Blasen Ca.  
In Kombination mit anderen Zytostatika ...

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adeno Ca.  
des Pankreas bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.  
In Kombination mit anderen Zytostatika ...

**Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mamma Ca., in Kombination mit Paxitaxel ... nach (neo-) adjuvanter Chemotherapie mit Rezidiv ... und vorausgegangener Anthracyclintherapie**, sofern dieses nicht kontraindiziert war.

### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosis

Zyklus

Behandlungspartner

Ø Kinder

**83 Zeilen**

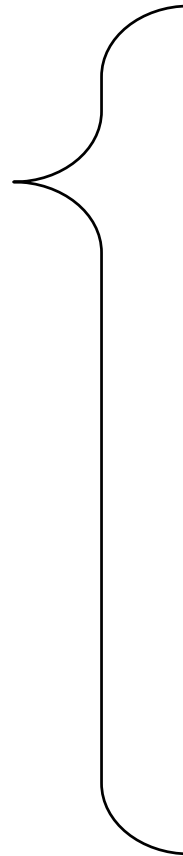
# Dynamisierung des Off-Label-Use

Indikationsbereich  
Indikationsgebiet

- 
- 
- Sonstige Hinweise in  
der Fachinformation

- 
- 
- 

Dosierung



Krebs



Tumorentität

+

Krankheitsstadium

+

Kombination




Genetische Merkmale





# Lösungssätze: strukturiertes Vorgehen

- **Primär hoher externer Evidenzlevel**  
(z. B. wenn Therapiestandard vorhanden, bei häufiger Erkrankung)
- **„Interne Evidenz“ bei niedrigem Evidenzlevel**  
  
„Konsens“ z. B. Leitlinien  
WHO Leitlinie PDE5-Hemmer für pulmonale Hypertonie
- **Beschleunigte Zulassung**  
z. B. Variationsverfahren  
z. B. auf Basis der Phase II (päd. Onkologie)

# Das Dilemma der Evidenzstufen

---

## **Externe Evidenz (I oder II) schwierig bei**

- Seltenen Erkrankungen („ORPHAN“)
- Pädiatrische Onkologie
- 3<sup>rd</sup> / 4<sup>th</sup> line treatment

## **Interne Evidenz (nach indiv. Vermögen und Urteil)**

- Ist umstritten → erfordert Konsens / Akzeptanz

## **FDA Lösung für pädiatrische Onkologie**

- Zulassung auf Grundlage der Phase II ...
  - Bewertung von Extrapolationen, Surrogatparametern, pharmakokinetische Äquivalenz usw.
  - Berechnung der Entwicklungskonzepte
  - Belohnungen (Incentives) für entsprechende Studien
- ...Phase III wird zum Standard der Patientenversorgung

# Evidenzbasierte Medizin und Entscheidungsfindung

## Hohe externe Evidenzlevel nicht immer möglich

„ORPHAN“ – Pädiatrische Onkologie – 3<sup>rd</sup> / 4<sup>th</sup> line treatment

## Interne Evidenz (nach indiv. „Vermögen und Urteil“)

Ist umstritten —————> erfordert Konsens / Akzeptanz

## FDA Lösung für pädiatrische Onkologie

Zulassung auf der Basis der Phase II ...

*Surrogatparameter, Extrapolationen – Beratung / Incentives*

... Phase III als Standard der Patientenversorgung

Hierarchiestufen externer Evidenz	
Evidenzstufe	Evidenz-Typ
I a	Evidenz aufgrund von Metaanalysen, kontrollierter Studien
I b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie, ohne Randomisierung
II b	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (zum Beispiel Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

„Regulatorische Evidenz“

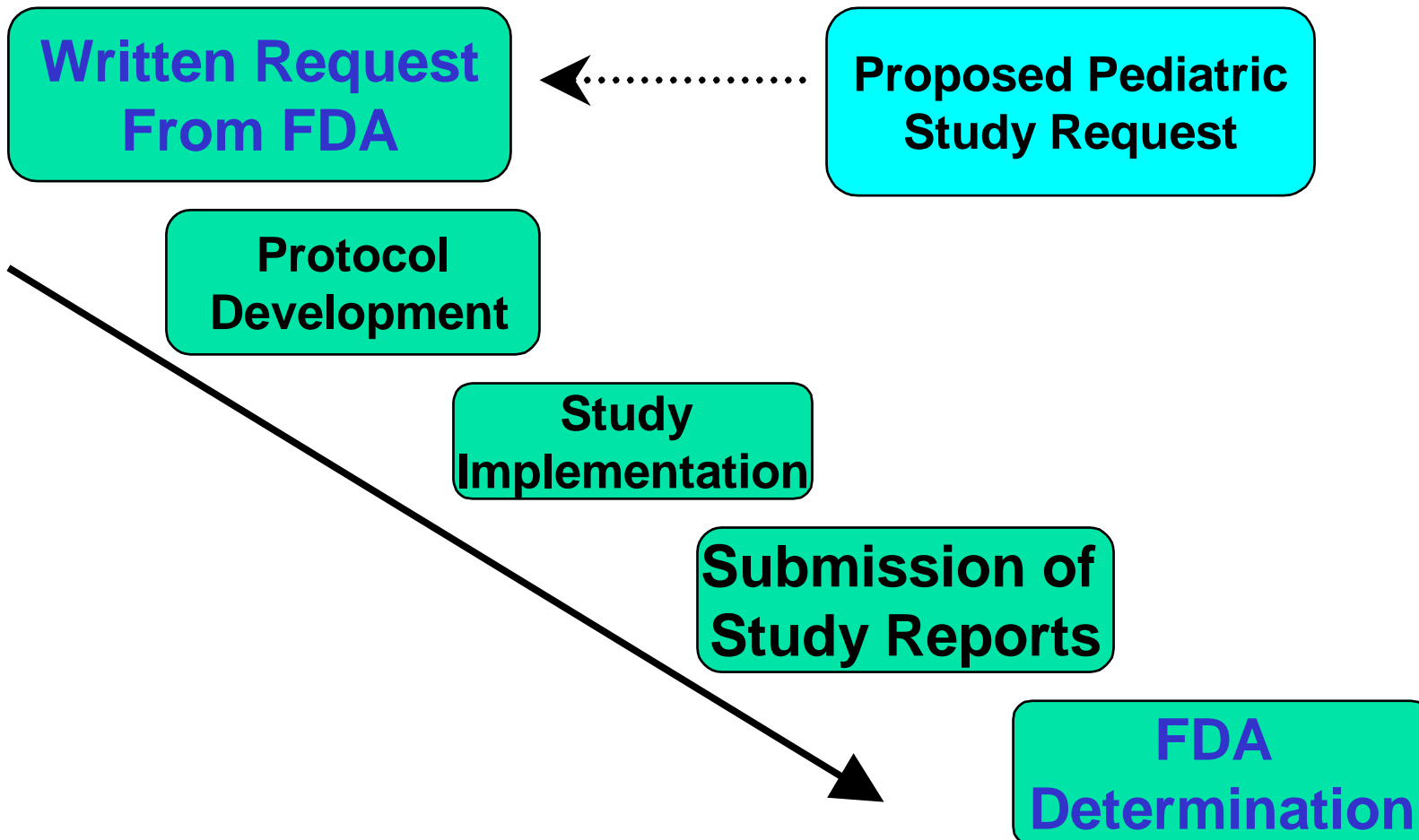
60%: Ärztliche Kunst  
und Kompetenz

„Interne Evidenz“



# Pediatric Exclusivity Process

---



# Qualität der Studien in der Nachzulassungsperiode

## Grenzen des Off-Label Use

- Arzneimittelsicherheit
- Erstattungsfähigkeit

- „Wackligen Evidenzen“

*Viele therapeutische Irrwege ergeben sich aus klinischen Studien mit ungenügend grossen Fallzahlen .... Prof. Kaufmann, FAZ 11/99*



Pilotstudien („Phase I / II“ analog) sind notwendig und dienen der Hypothesengenerierung

Eine Verbesserung des therapeutischen Standards erfordert confirmatorische Studien („Phase III“ analog)

**Auch die Karriere eines Arzneimittels in der Nachzulassungsperiode orientiert sich an den gültigen Kriterien des Erkenntnisgewinns (EbM)**

# Der Auftrag

---

Die ... Maßnahmen werde ich treffen zum Nutzen des Leidenden und nach meinem Vermögen und Urteil, Schädigung und Unrecht aber von ihnen abwenden.

EID DES HIPPOKRATES