Dr. rer. med. Dipl.-Biochem. Nina Schmidt M.Sc.

Off-Label-Use in der Versorgung adjuvanter Brustkrebspatientinnen

Zusammenfassung

Zahlen zum Umfang des Off-Label-Use beruhen bislang lediglich auf Schätzungen sehr breiter Spannweite. Diese Studie verfolgt deshalb das Ziel empirisch den Anteil des zulassungsübergreifenden Einsatzes von Arzneimitteln am Beispiel der adjuvanten Therapie des BCa zu untersuchen. Das BCa ist die bei Frauen am häufigsten auftretende Krebsart in Deutschland und repräsentiert viele Patientenpopulationen, die von großen medizinischen Fortschritten und zu großen Teilen von Kombinationstherapien profitieren. Gerade der wissenschaftliche Fortschritt und die freie Therapieentscheidung des Arztes werden oft als Gründe für einen vermeintlich hohen Anteil von Off-Label diskutiert.

Im Rahmen der Studie wurden retrospektive longitudinale Daten aus der adjuvanten Therapie des BCa untersucht. Es konnten 1.129 Patienten mit der Diagnose BCa (ICD 10: C50) in die Studie eingeschlossen werden, die auf eine Gesamtpopulation von 110.919 Patienten projiziert wurden. Der Vergleich der adjuvanten Therapie mit aktuell gültigen Leitlinien zeigte, dass der Großteil der Studienpopulation Leitlinien-konform behandelt wurde.

Ein Off-Label-Use konnte bei nur knapp 3% der Studienpopulation nachgewiesen werden. Der Anteil des Off-Label-Use an Kombinationstherapien lag dabei sogar bei lediglich 0,2% aller adjuvanten Therapien. Es kann demnach nicht von einem hohen Anteil des Off-Label-Use bei der adjuvanten Behandlung des BCa in Deutschland gesprochen werden. Basierend auf diesen Ergebnissen empirischer Daten müssen bisherige Annahmen bezüglich des teilweisen hoch eingeschätzten Umfangs des Off-Label-Use noch einmal überdacht werden.

Schlüsselwörter

Arzneimittelzulassung, Off-Label-Use, Leitlinien, Mammakarzinom, adjuvante Therapie

Arzneimittel können in Deutschland nur auf den Markt gebracht werden, wenn sie ein Zulassungsverfahren gemäß §21 des Arzneimittelgesetzes durchlaufen haben. Basierend auf den vom antragstellenden pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Daten werden dann im Rahmen der Zulassung unter anderem das Anwendungsgebiet (Indikation), die Applikationsart und die Dosierung des Arzneimittels festgelegt. Grundsätzlich kann ein Medikament nur dann zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden, wenn es entsprechend seiner Zulassung eingesetzt wird. Den zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels außerhalb des von der nationalen und europäischen Zulassungsbehörde genehmigten Anwendungsgebiets bezeichnet man als Off-Label-Use. Off-Label-Use wird in Deutschland in der Onkologie auf bis zu 60% der Patienten (Ludwig 2006) geschätzt. Bislang liegen allerdings keine empirischen Daten vor, um diese Einschätzungen zu belegen. Vom „klassischen" Off-Label-Use ist der anerkannte Off-Label-Use zu unterscheiden, der die zulassungsüberschreitende Verordnung gemäß § 35c Abs. 1 SGB V ermöglicht. 2003 wurde beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Expertengruppe eingerichtet, deren Aufgabe die Vermittlung der „Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Off-Label-Use bestimmter Arzneimittel als Empfehlung" an den G-BA ist (G-BA Pressemitteilung 2014). Beschlüsse zum anerkannten Off-Label-Use werden nur rechtskräftig, wenn das pharmazeutische Unternehmen sowie das Bundesministerium für Gesundheit zustimmen. Ein Beispiel für den anerkannten Off-Label-Use in der Onkologie ist Fluorouracil (5FU), das zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms, Magenkarzinoms, Pankreaskarzinoms und des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinoms (BCa) zugelassen ist. Gemäß § 35b Abs. 2 und 3 SGB V erfolgte die zusätzliche Zulassung von 5FU für die adjuvante Therapie des BCa. Der anerkannte Off-Label-Use von 5FU wurde auch in die S3- und Onkopedia-Leitlinien übernommen, wo die adjuvante Behandlung der Patienten mit 5FU-haltigen Regimen empfohlen wird.

>> Es sollte auch erwähnt werden, dass ungeachtet der Zulassung eines Arzneimittels der Off-Label-Use als Teil von Leitlinien Bestandteil der medizinischen Standardversorgung der Patienten, insbesondere in der Onkologie, werden kann, wenn wissenschaftliche Daten den Erfolg des Einsatzes eines Arzneimittels belegen. Ein Beispiel hierfür ist Carboplatin, welches ohne entsprechende Zulassung in den S3-Leitlinien zur adjuvanten Behandlung des Her2/neu positiven (Her2+) BCa, berücksichtigt wird.

Darüber hinaus obliegt die Entscheidung über die zulassungsüberschreitende Verordnung eines Arzneimittels der Therapiefreiheit des Arztes. Als Folge kann es allerdings zu Problemen bezüglich der Erstattung durch die Krankenkassen kommen. Unter bestimmten Voraussetzungen (es handelt sich um eine schwerwiegende Erkrankung, bei der keine andere Therapieoption verfügbar ist und eine begründete Aussicht auf Therapieerfolg besteht) ist jedoch die Erstattungsfähigkeit des Off-Label-Use aufgrund der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (vom 19. März 2002) dennoch möglich.

Als Gründe für den empirischen Off-Label-Use in der Onkologie werden beispielsweise der dynamische wissenschaftliche Fortschritt, die durch die Zulassung nicht abgedeckten Therapiepotentiale eines neuen Medikaments sowie die freie Therapieentscheidung der Ärzte, auch in Bezug auf Arzneimittelkombinationen, genannt (Ludwig 2006; Bausch et al. 2016).

Da Angaben zum Umfang des Off-Label-Use allein auf Schätzungen beruhen, aber keine validen Daten zugrunde liegen, verfolgt diese Studie das Ziel, empirisch den Anteil des zulassungsübergreifenden Einsatzes von Arzneimitteln am Beispiel der adjuvanten Therapie des BCa zu untersuchen.

Inzidenz und Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das BCa ist mit einer Inzidenz von 122/100.000 Fällen pro Jahr die bei Frauen am häufigsten auftretende Krebsart (Ferlay 2014). Die Inzidenz steigt aufgrund der verbesserten Früherkennung und der stetigen Alterung der Gesellschaft weiter an. Bei 25% der Fälle tritt die Erkrankung bereits vor dem 50. Lebensjahr auf, bei <5% vor dem 35. Lebensjahr (Aebi et al. 2011). Die geschätzte 5-Jahres Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland lag 2012 bei 279.045 Fällen (Ferlay 2014). Die Prävalenz steigt aufgrund der steigenden Inzidenzrate und der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und -erfolge. Trotz alledem ist das BCa die am häufigsten zum Tode führende Krebsart der Frau in Deutschland (Ferlay 2014).

Die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Das Stadium des BCa wird basierend auf dem TNM System klassifiziert und beschreibt die Größe des Tumors (T), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N) und eine eventuelle Fernmetastasierung (M). Liegen noch keine Fernmetastasen vor, wird die Einleitung einer adjuvanten Therapie nach operativer Resektion des Primärtumors empfohlen, um das Rezidiv-Risiko zu senken (Kreienberg 2012). Die Möglichkeit der Durchführung diagnostischer Tests zum Nachweis von Hormonrezeptoren (HR) und Her2 sowie die damit verbundene Vielzahl an Therapiemöglichkeiten eröffnete eine neue Ära in der Behandlung des BCa. Der HR-, Her2- sowie der Menopausen-Status sollten vor Beginn der adjuvanten Therapie bestimmt werden, um die Entscheidung für eine entsprechende endokrine (ET), bzw. Her2-gerichtete Therapie zu fällen.

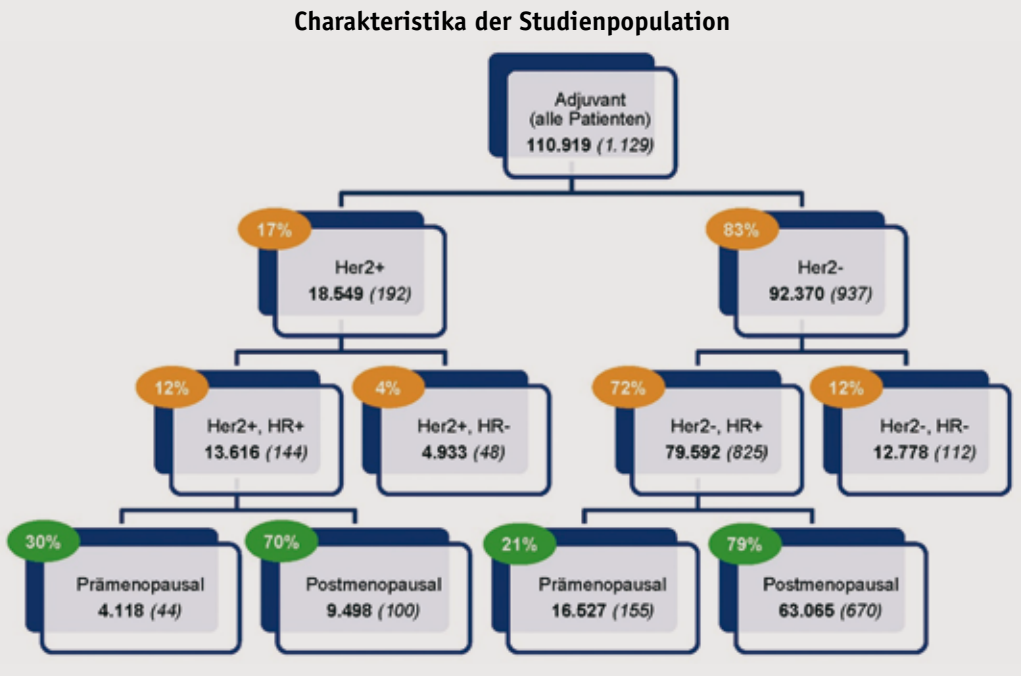


Abb. 1: Charakteristika der Studienpopulation mit der Diagnose Mammakarzinom, die eine adjuvante Therapie erhalten haben. Studienpatienten wurden auf den deutschen Markt projiziert. Anteile (%) der projizierten Patienten wurden berechnet. Quelle: IMS Oncology Analyzer; Oktober 2014 bis September 2015, Deutschland, Mammakarzinompatienten, die aktuell eine Therapie erhalten, Stadium I-III.

Endokrine Therapie

Kann bei Patienten eine HR-Positivität (HR+) nachgewiesen werden, sollte gemäß Leitlinien eine ET in Betracht gezogen werden. Für die antiöstrogene Therapie wird in erster Linie das für die adjuvante Therapie zugelassene Tamoxifen berücksichtigt. Frauen in der Postmenopause sollen zusätzlich mit einen Aromataseinhibitor (AI) (z.B. Letrozol, Anastrazol) behandelt werden. AI sind nicht für die Therapie von Frauen in der Prämenopause zugelassen.

Prämenopausale Patienten sollten immer von einer ET profitieren. Ob eine Kombination mit einer Chemotherapie (CT) Vorteile mit sich bringt, ist nicht geklärt (Greil 2008). Bei postmenopausalen Patienten sollten gemäß Leitlinien der Allgemeinzustand, Komorbiditäten und das Rezidivrisiko abgeschätzt werden. Eine chemoendokrine Therapie (CET) sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine Lebenserwartung von ≥10 Jahren besteht.

Chemotherapie

Für die adjuvante CT werden meist zwei oder drei Zytostatika kombiniert. Zur Verfügung steht eine Vielzahl an Kombinationen, die aktuell nicht evaluiert sind. Zur CT eingesetzt werden können Anthracycline, Taxane sowie Cyclophosphamid und 5FU.

Her2-Therapie

In jedem Fall einer Her2+ empfehlen die Leitlinien eine Therapie mit Trastuzumab mit Taxanen oder nach Anthracyclinen durchzuführen. Darüber hinaus empfehlen die Leitlinien auch den Off-Label-Use von Carboplatin in Kombination mit Docetaxel und Trastuzumab. Patienten mit einer kardialen Dysfunktion sollten von der Trastuzumab-Behandlung ausgeschlossen werden. Analysen deutscher Registerdaten belegen eine verschlechterte 5-Jahres Überlebensrate und ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten, die keine gemäß der Leitlinien empfohlene adjuvante Therapie erhalten (Holleczek/Brenner 2014), was die Relevanz dieser belegt.

Methodik

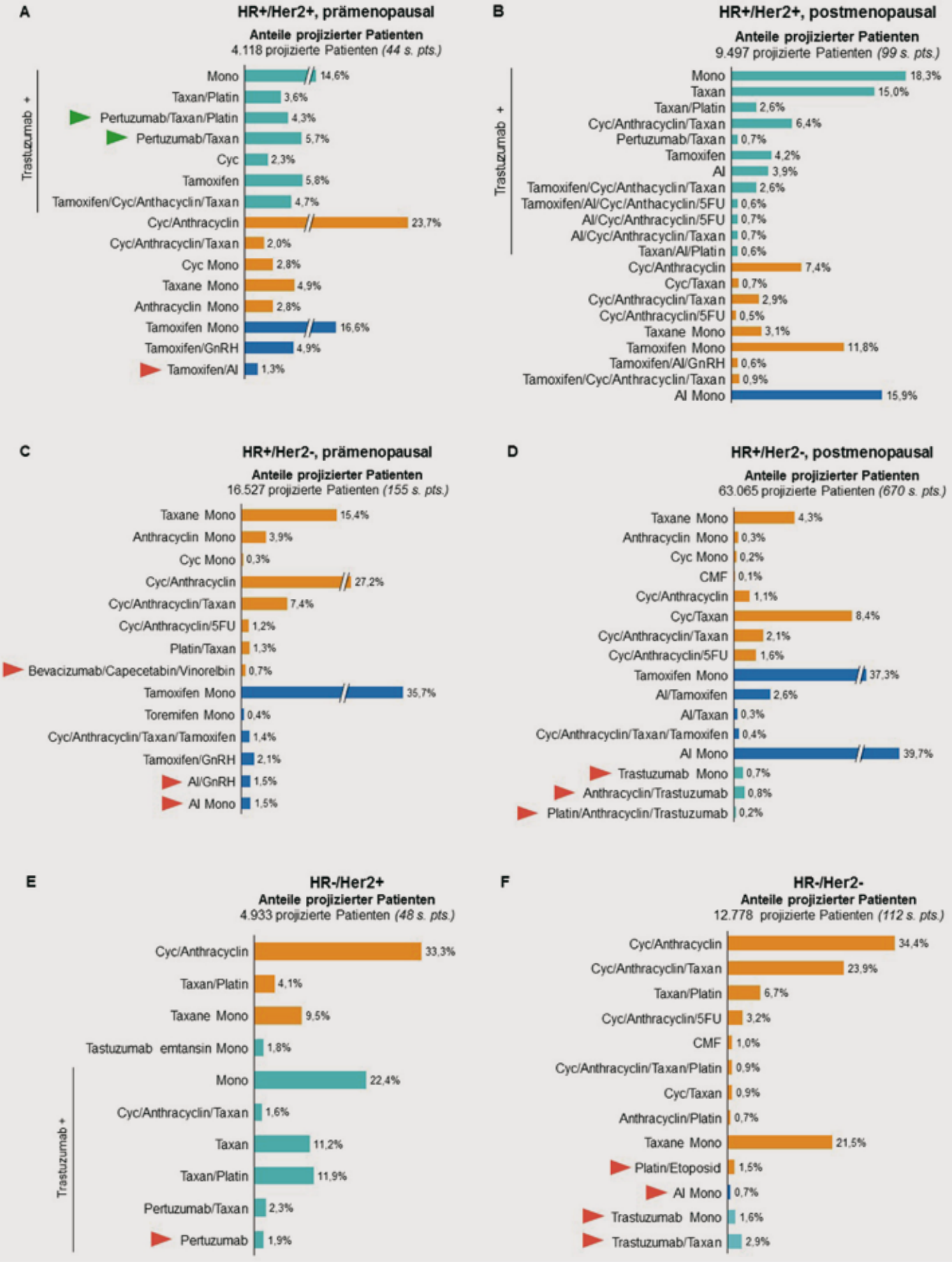
Datenbanken

Die IMS Oncology Analyzer (OA) Datenbank beinhaltet retrospektive longitudinale Behandlungshistorien über alle Tumorarten. Die Datenbank umfasst Daten, die quartalsweise von einem Ärztepanel über einen Fragebogen erhoben werden und gibt einen Überblick über die Tumorbehandlung, beginnend mit dem Zeitpunkt der Diagnose. Diese Patientenhistorien werden unter Zuhilfenahme der Krankenakten retrospektiv vervollständigt. Ärzte werden darum gebeten, einen Online-Fragebogen auszufüllen, in dem die komplette Patienten- und Therapiehistorie detailliert erfasst wird. Die Anzahl der Studienpatienten wird unter Berücksichtigung der Facharztgruppe auf nationaler Ebene projiziert, um in der Lage zu sein, die Größe der gesamten, spezifischen Population einzuschätzen. Jede Facharztgruppe wird auf ihr eigenes spezifisches Universum projiziert, wodurch die Gesamtzahl der behandelten Prävalenz für jede Facharztgruppe und Krebsart in jedem Land erhalten wird. Ei-

→

Abb. 2: Therapieregime zur adjuvanten Behandlung von Mammakarzinompatienten. Therapien von Prä- und Postmenopausalen Patienten wurden untersucht und in die Therapiegruppen Trastuzumab-basierte Therapie, endokrine- und Chemotherapie eingeordnet. Off-label-use wurde mit roten Dreiecken markiert. Wenn nur ein Teil der Patienten Off-Label behandelt wurden, wurde dies mit grünen Dreiecken markiert. Cyc = Cyclophosphamid, AI = Aromataseinhibitor, Mono = Monotherapie, 5FU = Fluorouracil, CMF = Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil. Quelle: IMS Oncology Analyzer; Oktober 2014 bis September 2015, Deutschland, Mammakarzinom Patienten die aktuell eine Therapie erhalten, Stadium I-III, HR+/Her2- (HR+ kann ER+/PR+, ER+/PR- oder ER-/PR+ sein).

Therapieregime zur adjuvanten Behandlung von Mammakarzinompatienten



nige der erfassten Parameter sind: demographische Details (Alter, Geschlecht, Indikation, Lokalisation von Metastasen, ECOG Performance Status), Tumorstadium, die gesamte Tumortherapie (inkl. Operation, CT, Radiotherapie, ET, supportive Therapie) und Gründe für einen Therapieabbruch.

Im Fall des BCa stellt der OA detaillierte Informationen zu Her2- und HR-Status (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor) zur Verfügung. Auch der Menopausen-Status der Patienten sowie die Kombination von ET und CT werden im Fragebogen erfasst.

Die in dieser Studie analysierte Zeitperiode umfasst Oktober 2014 bis September 2015 und fokussiert sich auf BCa Patienten in Stadium I-III. Es wurde vorausgesetzt, dass all diese Patienten eine adjuvante (oder neo-adjuvante) Therapie erhalten.

IMS LRx-Daten wurden herangezogen, um das Volumen des Off-Label-Use gemessen an eingelösten GKV-Rezepten in Offizinapotheken abzuschätzen. Die Herangehensweise wird in Tab. 1 erläutert. Für Analysen wurde der Zeitraum November 2013 bis Oktober 2015 verwendet. IMS LRx deckt ca. 60% der GKV-Rezepte aus Offizinapotheken ab. In der Datenbank werden ausschließlich erstattete Rezepte anonymisiert erfasst, daher geben die Daten „echte" Verschreibungen wieder. Jede Verschreibung ist mit den vollständigen Produkt- (z.B. Marke, Substanz, Packung, Größe, Produktform) und Verschreibungsinformationen (z.B. Anzahl der Packungen, Verschreibungs-/Einlösedatum, Facharztgruppe des Verschreibers) verfügbar. Demographische Daten des Patienten (Alter, Geschlecht, Versicherungsstatus) sind ebenfalls abrufbar. Die Datenbank enthält keine Informationen über z.B. die Diagnose oder Laborergebnisse. Allerdings ist die gesamte Patientenhistorie, über alle Facharztgruppen und Erkrankungen, verfügbar.

Marker zur eindeutigen Klassifizierung von Mammakarzinompatienten		
Geschlecht		**weiblich**
Begleitbehandlungen		Aromatase-Inhibitoren, FULVESTRANT, TAMOXIFEN, TOREMFIN, TRASTUZUMAB-EMTASIN
Subtyp	HR+	Aromatase-Inhibitoren, FULVESTRANT, TAMOXIFEN, TOREMFIN
	HER2+	TRASTUZUMAB-EMTASIN
	HR-/HER2+	nicht möglich
Stadien		FULVESTRANT

Tab. 1: Mammakarzinompatienten, Stadien und Subtypen wurden in LRx über spezifische Marker Therapien in Kombination mit dem Geschlecht identifiziert. Der Off-Label-Use von Trastuzumab in HER2- Tumoren kann mittels IMS® LRx nicht ermittelt werden da es sich um HER2+ Tumore handeln könnte. Trastuzumab kann aufgrund seines off-label Einsatz bei Her2- Patienten auch nicht zur HER2+ Typisierung verwendet werden. Zur Bestimmung des Off-Label-Use wurden die letzten 2 MATs (11/2013 bis 10/2015) betrachtet.

Studienpopulation

Für die Analysen waren Daten von insgesamt 1.129 Studienpatienten aus dem IMS Oncology Analyzer verfügbar. Diese wurden auf eine Studienpopulation von 110.919 Patienten projiziert. Diese Patienten hatten die Diagnose BCa (ICD 10: C50) und erhielten im Zeitraum Oktober 2014 bis September 2015 eine aktuelle medikamentöse Tumortherapie (ET, CT, zielgerichtete Therapie) in Deutschland. Für alle Behandlungsprofile wurde das Stadium I-III dokumentiert. Patienten mit unbekanntem HR- und Her2-Status wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

12% der Studienpopulation wurden positiv auf Her2 (Her2+) und einen oder zwei HR (HR+) (Östrogen- oder Progesteronrezeptor) getestet (Abb. 1). 4% der Patienten hatten basierend auf diagnostischen Testergebnissen einen Her2+/HR--, 72% einen Her-/HR+- und 12% einen Her2-/HR--Status. Da sich Therapieentscheidungen bei HR+ Patienten gemäß Arzneimittelzulassung und Leitlinien basierend auf dem Menopausen-Sta-

Bestimmung des Volumens der Off-label-Kombination Bevacizumab/Capecetabin/Vinorelbin					
Therapie	**Patienten**	**Packungen (Off-label)**	**Taxe (Off-label) in Euro**	**Taxe (LRx Universum) in Euro**	**Prozent (in %) Off-label vs. LRx**
BEVACUZUMAB	8	84	93.304,94	138.740.001,89	0,07
CAPECITABIN	8	26	4.231,52	11.271.597,04	0,04
VINORELBIN	8	48	2.961,94	3.932.349,78	0,08
TOTAL	**8**	**158**	**100.498, 40**	**153.943.948,71**	**0,07**
Aufgrund fehlender Markertherapien befinden sich 25% der Patienten wahrscheinlich im adjuvanten Stadium					
TOTAL	**2**	**37**	**23.938,03**	**153.943.948,71**	**0,02**

Tab. 2: Patienten mit HR+ spezifischen Markertherapien (Aromataseinhibitoren und Tamoxifen) und einer zusätzliche Therapie mit dem Regime Bevacizumab/Capecetabin/Vinorelbin und die Anzahl der verschriebenen Packungen wurden identifiziert. Anhand der Taxe wurden die Kosten für den Off-Label-Use (Taxe (Off-Label)) sowie die Gesamtkosten für das Regime (Taxe (LRx Universum)) berechnet. Anhand dieser Werte wurde das Volumen des Off-Label-Use bestimmt. Der Her2/neu-Status dieser Patienten ist unklar. Neben den HR+ spezifischen Markertherapien wurden bei 75% der Patienten die Marker Fulvestrant und Gemcitabin identifiziert. Diese indizieren, dass sich diese Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium befinden und keine adjuvante Therapie erhalten. Im fortgeschrittenem Stadium sind die einzelnen Komponenten nicht als Off-Label-Use anzusehen, allerdings ihre Kombination. Quelle: IMS Health, LRx Datenbank, 11/2013 bis 10/2015

Bestimmung des Volumens der off-label Kombination Cisplatin/Etoposid					
Therapie	**Patienten**	**Packungen (Off-label)**	**Taxe (Off-label) in Euro**	**Taxe (LRx Universum) in Euro**	**Prozent (in %) Off-label vs. LRx**
CISPLATIN	2	13	499,29	732.675,16	0,07
ETOPOSID	2	24	947,28	1.255.418,72	0,08
TOTAL	**2**	**37**	**1.446,57**	**1.988.093,88**	**0,07**

Tab. 3: Patienten mit HR+ spezifischen Markertherapien und einer zusätzlichen Therapie mit dem Regime Cisplatin/ Etoposid und die Anzahl der verschriebenen Packungen wurden identifiziert. Anhand der Taxe wurden die Kosten für den Off-Label-Use (Taxe (Off-Label)) sowie die Gesamtkosten für das Regime (Taxe (LRx Universum)) berechnet. Anhand dieser Werte wurde das Volumen des Off-Label-Use bestimmt. Quelle: IMS Health, LRx Datenbank, 11/2013 bis 10/2015.

tus unterscheiden sollten, wurde die HR+ Studienpopulation unter Berücksichtigung des Status Prä- oder Postmenopause analysiert (Abb. 1). Die Mehrheit (70% bis 79%) der Her+/HR+ und Her2-/HR+ Patienten befand sich zum Zeitpunkt der adjuvanten Therapie in der Postmenopause.

Datenanalyse

Die Behandlung der BCa Patienten in Stadium I-III wurde in Anlehnung an die entsprechenden Arzneimittelzulassungen und die aktuellen S3-, und Onkopedia-Leitlinien für eine adjuvante Therapie untersucht. Für die Beurteilung des Off-Label-Use wurde auch geprüft, ob beim BfArM Beschlüsse nach § 35 c Abs. 1 SGB V für einen anerkannten Off-Label-Use zur Behandlung des BCa vorliegen. Für 5FU, das für die Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten BCa zugelassen ist, wurde eine Empfehlung der Expertengruppe Off-Label für die adjuvante Therapie des BCa mit 5FU an den G-BA ausgesprochen, der zugestimmt wurde. Die Zulassung erfolgte gemäß § 35b Abs. 2 und 3 SGB V. Weitere Anträge für die adjuvante Therapie des BCa lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Manuskripts nicht vor. Demnach wurde der Off-Label-Use basierend auf den Zulassungen und den Beschlüssen zum anerkannten Off-Label-Use beurteilt.

Die Analyse erfolgte für die Populationen (1) HR+/Her2+ prämenopausal, (2) HR+/Her2+ postmenopausal, (3) HR+/Her2- prämenopausal, (4) HR+/Her2- postmenopausal, (5) HR-/Her2+ und (6) HR-/Her2-.

Ergebnisse und Diskussion

HR+/Her2+ Population

41% der prämenopausalen und 56% der postmenopausalen HR+/Her2+ Patienten erhielten in ihrer aktuellen Therapie eine Trastuzumab-basierte Therapie (Abb. 2A). Trastuzumab ist als Monotherapie, in Kombination mit Taxanen, mit Docetaxel und Carboplatin sowie in Kombination mit einer neo-adjuvanten Therapie zugelassen. Die Leitlinien empfehlen eine Gabe mit Taxanen, Anthracyclinen oder dessen Kombination mit Carboplatin und Docetaxel. Obwohl Carboplatin als solches keine Zulassung für die Behandlung des BCa hat, ist die Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, gemäß der Zulassung von Trastuzumab In-Label-Use, mit der 3,6% der Patienten behandelt werden. Eine Trastuzumab-Monotherapie erhalten fast 15% der Patienten.

10% der prämenopausalen HR+/Her2+ Patienten werden mit einer Trastuzumab/Pertuzumab/CT Kombination behandelt (Abb. 2 A). Diese Kombination ist als neo-adjuvante Therapie zugelassen. Bei nur 50% dieser Subpopulation wurden diese Regime auch als neo-adjuvante Therapie indiziert. Was im Umkehrschluss heißt, dass 50% dieser Patienten eine Off-Label-Therapie mit einem Trastuzumab/Pertuzumab/CT-Regime erhalten. Dies entspricht 5% der gesamten prämenopausalen HR+/Her2+ Population.

Bei 1,3% der HR+/Her2+ BCa-Patienten wurde ein Off-Label-Use mit Tamoxifen und AI (Abb. 2 A) identifiziert. AI sind nicht für die Therapie prämenopausaler Patienten, sondern ausschließlich zur Behandlung postmenopausaler Frauen zugelassen.

23% der prä- und 16% der postmenopausalen HR+/Her2+ Patienten wurden mit einer ET behandelt, bei der auf eine zusätzliche CT und den Einsatz von Trastuzumab verzichtet wird. Vor allem bei Frauen in der Prämenopause ist unklar, ob ggf. eine zusätzliche Trastuzumab/CT von Vorteil wäre. Darüber hinaus werden aber auch 37% der prämenopausalen und 15% der postmenopausalen HR+/Her2+ Frauen entgegen der Leitlinien mit einer reinen CT behandelt, weshalb eine Unterversorgung vorliegt (Abb. 2 A und B).

Weitere Analysen haben gezeigt, dass 9% der Patienten in der Prämenopause und 4% der Patienten in der Postmenopause auch in ihrer Therapiehistorie keine Trastuzumab-Therapie erhielten (Daten nicht gezeigt). Gemäß Leitlinien sollte im Fall von kardialen Dysfunktionen oder einem nodal negativen Karzinom ein Verzicht auf eine Trastuzumab-Therapie in Betracht gezogen werden. Negative Lymphknoten wurden bei 31% der prä- und 71% der postmenopausalen Subpopulation dokumentiert, die nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. Kardiale Dysfunktionen lagen bei keinem dieser Patienten vor. Obwohl in Anbetracht der Leitlinien eine Unterversorgung vorliegt, lag kein Off-Label-Use vor.

HR+/Her2- Population

Bei der Untersuchung der Studienpopulation mit einem HR+ und einem Her2- Status hat sich gezeigt, dass entgegen der Zulassung 2% der gesamten Population eine zulassungsüberschreitende Therapie erhielten: (1) 3% der prämenopausalen Patienten wurden mit einem AI als Monotherapie oder in Kombination mit einem GnRH be-

Literatur

Aebi, S./ Davidson, T./ Gruber, G./ Cardoso, F. (2011): Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, In: Annals of Oncology, 22 (Supplement 6): vi12–vi24

Bausch, J./ Bruns, J./ Kaesbach, W./ Schmidt, P./ Ulrich, V./ Wasem, J. (2016): Wirkstoffkombinationen – qualitative und monetäre Herausforderungen, Ein aktueller Diskussionsbeitrag mit konkreten Lösungsansätzen. In: https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/gesundheitspolitik/oeffentliche-diskussion.html (Hrsg.) (2016): Version 1.0 (abgerufen am 12.07.2016)

Ferlay, J./ Steliarova-Foucher, E./ Lortet-Tieulent, J./ Rosso, S./ Coeberg, J. W./ Comber, H./ Forman, D./ Bray, F. (2013): Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012, In: European Journal of Cancer, 49: 1374 - 1403

G-BA Pressemitteilung (2014): Off –Label-Use: G-BA schafft weitere zulassungsüberschreitende Verordnungsmöglichkeiten von Arzneimitteln. In: https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/544/ (Hrsg.) (2014): Nr. 30/2014. (abgerufen am 13. Juli 2016)

Greil, R. (2008): Is chemoendocrine treatment without alternative? In: Breast Care, 3(4): 231-235

Holleczek, B./Brenner, H. (2014): Provision of breast cancer care and survival in Germany – results from a population-based high resolution study from Saarland. In: BMC Cancer, 14:757

Kreienberg., R./ Albert, U.-S./ Follmann, M./ Kopp, I./ Kühn, T./ Wöckel, A./ Zemmler, T. (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. In: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebsgesellschaft e.V.: Langversion 3.0, AWMF Register-Nummer: 032 - 045OL

Ludwig W.-D. (2006): Arzneimittel(des)information. In: http://www.arzneimittelbrief.de/news/06%20AMB%2040.%20Jahrgang%20Symposium%20Vortrag%20Prof.%20Dr.%20W.-D.%20Ludwig.pdf (abgerufen am 13. Juli 2016)

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01275677?term=NSABP+B47&rank=1 (zugegriffen am 08. Juli2016)

handelt. (2) Weitere 0,7% erhielten die Kombination Bevacizumab/Capecetabin/Vinorelbin. Bevacizumab ist ausschließlich für die Behandlung des metastasierten BCa zugelassen und kann dort in Kombination mit Paclitaxel oder Capecetabin eingesetzt werden. Demzufolge entspricht auch die Kombination von Bevacizumab mit Vinorelbin nicht der Arzneimittelzulassung. Durch den Off-Label-Use des Regimes Bevacizumab/Capecetabin/Vinorelbin entstehen gemessen an der Taxe im niedergelassenen Bereich Kosten von insgesamt 100.498,40 Euro (Tab. 2). Davon entfallen 23.938,03 Euro auf die adjuvante Therapie. Dies entspricht 0,02% der durch das Regime Bevacizumab/Capecetabin/Vinorelbin entstehenden Gesamtkosten (153.943.948,71 Euro). (3) Bei 1,7% der postmenopausalen, HR+/Her2- Studienpopulation findet ein Off-Label-Use mit Trastuzumab statt. Trastuzumab wurde als Monotherapie, in Kombination mit Anthracyclinen oder zusätzlich mit Platinen verabreicht. Trastuzumab hat allerdings ausschließlich eine Zulassung für das Her2+ BCa. Aktuell läuft eine Phase III klinische Studie, in der die adjuvante Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einer CT bei Patienten mit einer niedrigen Her2-Expression untersucht wird (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01275677?term=NSABP+B47&rank=1). Allerdings war keiner der in die Analyse eingeschlossenen Patienten Teilnehmer an einer Studie, so dass der Off-Label-Use nicht durch eine Studienteilnahme begründet ist.

Die Untersuchung der HR+/Her2- Population ergab darüber hinaus, dass 40% der Patienten in der Prämenopause und 80% der Patienten in der Postmenopause eine leitlinienkonforme ET oder CET mit Tamoxifen, Toremifen, AI oder GnRH erhalten (Abb. 2 C und D). Die am häufigsten verabreichte ET ist die Monotherapie mit Tamoxifen bei 36% der prämenopausalen Patienten und die Monotherapie mit AI bei 40% der postmenopausalen Patienten, gefolgt von Tamoxifen Mono (37%). Postmenopausale Patienten werden bedeutend seltener mit einer CET behandelt als prämenopausale Patienten. Dies stimmt mit den Leitlinien überein, die eine adjuvante CET nur bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren empfehlen. Sowohl die ET, als auch die CET wurden in der HR+/Her2- Studienpopulation gemäß Zulassung durchgeführt.

Zudem wurden sowohl prä- als auch postmenopausale BCa-Patienten In-Label mit einer reinen CT behandelt (Abb. 2 C und D). Am häufigsten war die Behandlung mit Cyclophosphamid in Kombinationen mit einem Anthracyclin (27%) bei prämenopausalen Patienten und die Cyclophosphamid/Taxan-Kombination bei 8% der postmenopausalen Patienten. Eine Chemotherapie wird bei diesen Patienten aufgrund ihres positiven HR-Status nicht empfohlen. Die Gründe für die Durchführung einer CT anstelle einer ET sind unklar. HR+ Patienten würden allerdings immer von einer endokrinen Therapie profitieren, auch die Kombination einer ET mit einer CT sollte einer reinen CT vorgezogen werden.

HR-/Her2+ Population

Auch in der HR-/Her2+ Studienpopulation konnte ein nur geringer Anteil an Off-Label-Use identifiziert werden, der weit unter den bisherigen Schätzungen liegt. 2% der HR-/Her2+ Studienpopulation wurden Off-Label mit einer Trastuzumab/Pertuzumab-Kombination behandelt (Abb. 2 E). BCa-Patienten dürfen als Teil der neo-adjuvanten Therapie gemäß Arzneimittelzulassung für Pertuzumab nur in Kombination mit Trastuzumab und einer zusätzlichen CT behandelt werden. Die Behandlung von Patienten mit Trastuzumab und Pertuzumab ohne zusätzliche CT stellt damit eine Unterversorgung und gleichzeitig Off-Label-Use dar. Ein weiterer Off-Label-Use wurde in der HR-/Her2+ Population nicht beobachtet.

Weitere 2% der HR-/Her2+ Studienpopulation wurden mit Trastuzumab Emtansin behandelt (Abb. 2 E). Dieses hat neben seiner Zulassung für die Behandlung des metastasierten BCa auch eine Zulassung für die adjuvante Therapie, wenn Patienten einen Her2+ Status aufweisen. Damit stellt die Behandlung der Frauen mit Trastuzumab Emtansine einen In-Label-Use dar.

Weitere Analysen haben ergeben, dass 53% der HR-/Her2+ Patienten gemäß Leitlinienempfehlung mit Trastuzumab behandelt wurden. 49% dieser Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Trastuzumab-Therapie (Abb. 2 E), bei weiteren 4% war diese bereits abgeschlossen und wurde mit einer CT fortgesetzt (Daten nicht gezeigt). Bei laufenden Trastuzumab-Therapien wurde dieses als Monotherapie (22%) oder in Kombination mit einer CT (27%) eingesetzt. 2% dieser Patienten wurden als Teil einer neo-adjuvanten Therapie In-Label mit einem Trastuzumab/Pertuzumab/Taxan-Regime behandelt.

HR-/Her2- Population

Auch tripelnegative BCa-Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Für diese Patienten existiert aktuell neben der CT keine alternative medikamentöse adjuvante Therapie.

Trotz des Her2- Status wurden 4,5% der Patientenpopulation mit einem Trastuzumab-Regime, welches nur für Her2+ Patienten zugelassen ist, behandelt (Abb. 2 F). Auch in dieser Studienpopulation wurde kein Patient identifiziert, der an einer klinischen Studie teilnimmt, die die Wirkung einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einer CT bei Her2- Patienten untersucht, weshalb der Einsatz von Trastuzumab bei diesen Patienten als Off-Label-Use klassifiziert wurde.

Bei 1% der Patienten wurde ein Off-Label-Use mit einem AI und bei weiteren 1,5% mit Cisplatin/Etoposid identifiziert (Abb. 2 F). Weder haben die vor Jahrzehnten zugelassenen Zytostatika Cisplatin und Etoposid eine Arzneimittelzulassung für die Behandlung des BCa, noch liegt ein anerkannter Off-Label-Use vor. Auch die Leitlinien gehen nicht auf die Behandlung von BCa-Patienten mit Cisplatin/Etoposid ein, weshalb auch nicht von einem wissenschaftlich begründeten Off-Label-Use ausgegangen wird. Nach Bestimmung des Volumens des Off-Label-Use der Kombination Cisplatin/Etoposid entstehen gemessen an der Taxe im niedergelassenen Bereich Kosten von insgesamt 1.446,57 Euro im Jahr (Tab. 3). Dies entspricht 0,07% der Gesamtkosten (1.988.093,88 Euro), die die GKV durch das Regime Cisplatin/Etoposid jährlich hat.

Trotz fehlender Therapieoptionen für das tripelnegative BCa wurden 93% der Patienten mit einer leitlinienkonformen CT behandelt. Diese war bei 64% der Studienpopulation Cyclophosphamid-basiert (Abb. 1 F). Die am häufigsten eingesetzten Therapien waren: (1) 34% Cyclophosphamid/Anthracyclin und (2) 24% Cyclophosphamid/Anthracyclin/Taxan. Darüber hinaus wurden 22% der HR-/Her2- Studienpopulation mit einer Taxan-Monotherapie behandelt (Abb. 1F), die von den Leitlinien nicht ausdrücklich empfohlen wird, aber In-Label-Use ist.

Fazit

Im Rahmen dieser erstmaligen empirischen Studie mit dem Ziel, den zulassungsübergreifenden Einsatz von Arzneimitteln am Beispiel der adjuvanten Therapie des BCa zu untersuchen, konnte nur ein geringer Anteil von Off-Label-Use festgestellt werden.

Das BCa ist die bei Frauen am häufigsten auftretende Krebsart in Deutschland und repräsentiert damit viele Patientenpopulationen, die basierend auf Arzneimittelzulassungen und entsprechenden Leitlinienempfehlungen zum großen Teil von Kombinationstherapien profitieren. Die Therapie des BCa ist komplex und basiert auf verschiedenen Faktoren: (1) der Überexpression von Her2 und (2) HR sowie (3) dem Menopausen-Status. Therapiemöglichkeiten reichen daher von einer CT über eine ET bis hin zu einer anti-Her2-Therapie. All diese Therapieoptionen lassen Raum für Kombinationstherapien, die von den Leitlinien für die meisten Fälle auch als Standard definiert werden. Diese vielfältigen Therapiemöglichkeiten werden oft als Gründe genannt, die zu einem erhöhten Off-Label-Use führen können. In dieser Evidenz-basierten Studie wurde ein Off-Label-Use bei nur knapp 3% der BCa-Patienten identifiziert. Der Anteil des Off-Label-Use an Kombinationstherapien lag dabei sogar bei lediglich 0,2% aller adjuvanten Therapien. Es kann demnach nicht von einem hohen Anteil des Off-Label-Use bei der adjuvanten Behandlung des BCa in Deutschland gesprochen werden.

Die teilweise hohen Schätzungen von bis zu 60% können in der adjuvanten Therapie des BCa nicht bestätigt werden.

Ferner macht der Anteil an Kombinationstherapien am Off-Label-Use einen nur marginalen Anteil aus, obwohl Wirkstoffkombinationen bei der Behandlung des BCa üblich sind. Die hier dargestellten Ergebnisse geben Anlass, die Schätzungen des Anteils des Off-Label-Use in der Onkologie zu überdenken und gegebenenfalls weitere repräsentative Indikationen basierend auf Daten nicht-interventioneller Studien zu untersuchen. <<

Off-Label-Use in the health care of adjuvant breast cancer patients is an exceptional event

Numbers about the amount of Off-Label-Use are based on estimations of a wide range. Therefore, the objective of this study was to investigate empirically the proportion of Off-Label-Use in the adjuvant therapy of the BCa. The BCa is the most commonly observed tumor in women in Germany and represents many patient populations that benefit from novel therapeutic advances and, to a great extent, from combination therapies. In particular, the scientific progress and the freedom of the therapeutic decision by the physician are often discussed reasons for the assumed high proportion of Off-Label-Use.

Within this study, retrospective longitudinal data from the adjuvant BCa therapy were investigated. 1129 patients with a diagnose BCa (ICD10:C50) were included in the study and were projected to the prevalence of 110.919 patients. The comparison of the adjuvant therapy with currently valid guidelines demonstrated a guideline consistent treatment in the majority of the study population.

Off-Label-Use was found in only 3% of the investigated patients. Furthermore, the percentage of Off-Label-Use in combination therapies was only 0.2% of all adjuvant therapies. Consequently, it is not feasible to speak of a high percentage of Off-Label-Use in the adjuvant treatment of BCa in Germany.

Based on these empirical results, already made assumptions concerning a high Off-Label-Use must be reassessed.

Keywords

Drug approval, Off-Label-Use, guidelines, breast cancer, adjuvant therapy

Autorenerklärung

Dr. Nina Schmidt ist Mitarbeiterin des Unternehmens QuintilesIMS in Frankfurt. Frau Dr. Nina Schmidt hat an der Auswertung der Daten sowie der Interpretation der Ergebnisse gearbeitet. Die Analyse erfolgte mit finanzieller Unterstützung des vfa und wurde von QuintilesIMS in Frankfurt durchgeführt.

Dr. rer. med. Dipl.-Biochem. Nina Schmidt M.Sc.
erwarb ein Diplom in Biochemie und einen Bachelor in Betriebswirtschaftslehre an der Universität Frankfurt sowie einen Master in International Management und Marketing an der Universität Mainz. Seit November 2012 arbeitet sie für das Fachgebiet Onkologie bei QuintilesIMS Frankfurt und leitet seit Januar 2015 das Onkologiegeschäft für die gesamte Geschäftseinheit Zentral- und Osteuropa.
Kontakt: Nina.Schmidt@quintilesiIMS.com

