

## Was bei der Off-Label-Therapie von entzündlichen Dermatosen zu beachten ist

Ein Off-Label-Use ist definiert als „zulassungsüberschreitende Anwendung eines Fertigarzneimittels“. In seinem Vortrag ging Dr. Ralph von Kiedrowski, Selters, auf Grenzen und Möglichkeiten einer solch zulassungsüberschreitenden Off-Label-Behandlung von entzündlichen Dermatosen ein. Bei der Definition müsse der Off-Label-Use unter anderem gegenüber Medikationsfehlern (diese passieren unabsichtlich) oder einem „unlicensed use“ (wenn für ein Präparat gar keine Zulassung vorliegt) abgegrenzt werden, erklärte der Dermatologe. Off-label ist ein Einsatz dann, wenn ein Medikament außerhalb der zugelassenen Indikation, in einer anderen Dosierung oder einem anderen Applikationsintervall, über eine von der Zulassung abweichenden Dauer (z. B. Dauertherapie statt zeitlich begrenzt) oder für eine andere Patientengruppe verschrieben wird. Letzteres sei zum Beispiel „ganz häufig bei den unter 18-Jährigen“, von denen nur 87,4 % zulassungskonform behandelt werden, so von Kiedrowski.

Viele Ärzte scheuen Behandlungen außerhalb der Zulassung aufgrund von Regressgefahr oder Arzthaftungsfragen. Aber „aus dem Off-Label-Use raushalten geht auch nicht“, betonte von Kiedrowski und präsentierte einen kleinen Algorithmus zur Off-Label-Entscheidung.

Unkritisch off-label behandeln könne man, wenn es eine eindeutige Studienlage oder sogar Leitlinienempfehlungen gebe. Letzteres gilt zum Beispiel bei der Stufentherapie der Urtikaria: In Stufe 2 wird die nicht zulassungskonforme vierfache Antihistaminika-Tagesdosis empfohlen.

Durch solche Empfehlungen können sich auch nicht zugelassene Behandlungen etablieren, was zum einen die Verordnung erleichtert und zum anderen Auswirkungen auf die Arzneimittelhaftung hat. „Wenn es Usus ist, dass ein Krankheitsbild off-label behandelt wird, haftet ein Pharmaunternehmen dennoch“, sagte von Kiedrowski.

Ist geplant, einen nicht anerkannten Off-Label-Behandlungsversuch zu unter-

nehmen (z. B. individuelle Dosisanpassung), muss der Dermatologe einen Antrag bei der jeweiligen Krankenkasse stellen. Wird dieser genehmigt, kann die Therapie verordnet werden, wird er abgelehnt, bleibt immer noch das Privatrezept.

In jedem Fall muss der Patient zwingend über den Off-Label-Use aufgeklärt werden. Dazu zählen nicht nur die Risiken, Nebenwirkungen und mögliche fehlende Herstellerhaftung sowie Kostenerstattung der Krankenkassen, sondern auch die Vorteile einer Off-Label-Behandlung gegenüber zugelassenen Medikamenten oder einer Nichtbehandlung. Diese Aufklärung „muss dokumentiert sein“, betonte von Kiedrowski.

Prof. Alexander Nast, Berlin, ging auf den Off-Label-Use an der Universitätsklinik ein. Dort gelten grundsätzlich die gleichen Regeln wie im niedergelassenen Bereich. Die Prüfmechanismen würden jedoch in geringerem Umfang eingesetzt. Laut Nast gebe es wesentlich weniger Regresse.

Sebastian Lux

Nast A, von Kiedrowski R. Spannungsfeld: Off-Label-Therapie bei entzündlichen Dermatosen: Grenzen und Möglichkeiten (PV02/02). 51. DDG-Tagung. 15. April 2021

## Adjuvante Melanomtherapie: Welcher Patient profitiert von was?

Über die Hälfte der Patienten werden mit der adjuvanten Melanomtherapie entweder übertherapiert oder sind Therapieversager“, berichtete Privatdozent Dr. Dr. Christian Posch, München. Die Treffergenauigkeit moderner adjuvanter Therapien ist damit nicht allzu gut. Das Tumorstadium kann bei der Entscheidung helfen, welcher Patient infrage kommt, aber man sollte differenzieren. „Im Stadium IIIA können wir eine adjuvante Therapie anbieten und mit den Patienten diskutieren, in Stadium IIIB bis IIID und IV ist die Empfehlung deutlicher anzusprechen“, erklärte Posch. Dabei sind die Begleiterkrankungen, die Lebensumstände und persönliche Präferenzen zu berücksichtigen.

Der Dermato-Onkologe empfahl, die adjuvante Therapie innerhalb der ersten

drei Monate nach Erstdiagnose einzuleiten, da das Rezidivrisiko in den ersten Monaten besonders hoch ist. Die optimale Dauer der adjuvanten Therapie ist laut Posch noch unklar, derzeit wird meist ein Jahr behandelt. Offene Fragen betreffen die Abfolge der Therapien sowie zuverlässige Biomarker.

Auf dem virtuellen ESMO-Kongress 2020 wurden 4-Jahres-Daten zu adjuvanten Nivolumab versus Ipilimumab bei Melanompatienten in den Stadien IIIB–C und IV gezeigt [Ascierto PA et al. Lancet Onkolgy. 2020; 21: 1465–77]. Nach rund 51 Monaten betrug das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) 51,7 % unter Nivolumab versus 41,2 % unter Ipilimumab (Hazard Ratio (HR): 0,71; 95 %-KI (Konfidenzintervall) 0,60–0,86;  $p = 0,0003$ ). Da von der Anti-PD-1-

(„programmed cell death protein 1“-Therapie sowohl Patienten mit BRAF-Mutation als auch solche mit BRAF-Wildtyp profitierten, eignet sich der BRAF-Status hier eher nicht als Entscheidungskriterium für oder gegen eine adjuvante Therapie (Cave: Subgruppen-Analyse).

Adjuvantes Pembrolizumab erwies sich bei Melanompatienten als wirksam gegenüber Placebo (3-Jahres-RFS: 63,7 % vs. 44,1 %, HR: 0,57,  $p < 0,01$ ) [2]. „Insbesondere Patienten mit Stadium IIIB und IIIC darf man die Therapie guten Gewissens empfehlen“, erklärte Posch. Der PD-L1 („programmed cell death ligand 1“-Status sei jedoch kein guter Biomarker für ein Ansprechen im adjuvanten Setting und daher keine Entscheidungshilfe [Eggermont AMM et al. J Clin Oncol. 2020; 38: 3925–36].

Vergleichbare Ergebnisse lieferten aktuelle 5-Jahres-Daten von adjuvanten