

AWMF

**Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen
Medizinischen
Fachgesellschaften e.V.**

und

DGHO

**Deutsche Gesellschaft für
Hämatologie und Onkologie e.V.**

Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie

Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses

Der Nutzenbewertung von Medikamenten im onkologischen Bereich kommt eine extrem hohe Verantwortlichkeit zu. In Abhängigkeit von der Tumorentität, dem Ausmaß der Tumorerkrankung wie den molekularen Markern sind bereits heute unterschiedliche Endpunkte für die Nutzenbewertung heran zu ziehen. Diese müssen auch entsprechend dem wissenschaftlichen Erkenntniszuwachs laufend angepasst werden. Da neue Substanzen zunächst meist in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien eingesetzt werden ist der echte Nutzen oft erst nach Jahren zu bestimmen. D.h. eine Frühbewertung ist potenziell mit einer hohen Fehlerrate belastet. Die onkologischen Fachgesellschaften begrüßen es, dass der gemeinsame Bundesausschuss schon früh industrieunabhängiges onkologisches Fachwissen für die Bewertung mit heranzieht, wodurch auch eine ausreichende Transparenz möglich ist. Diese Ausführungen geben entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft, Antworten auf die nachfolgend gestellten Fragen:

- Welche Aspekte sind bei der Bewertung von Arzneimitteln für die onkologische Therapie besonders zu berücksichtigen?
- Wie lassen sich die in onkologischen Studien untersuchten Endpunkte im Hinblick auf den patientenrelevanten Nutzen bewerten? Welche Endpunkte lassen eine valide, zuverlässige Aussage zu?
- Welchen Stellenwert haben dabei Parameter des Tumoransprechens wie zum Beispiel DFS (disease-free survival), ORR (objective response rate) TTP (time to progression), TTF (time to treatment failure), PFS (progression-free survival)?
- Welche tumorspezifischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

1. Welche Aspekte sind bei der Bewertung von Arzneimitteln für die onkologische Therapie besonders zu berücksichtigen?

Bei der Bewertung von neuen Arzneimitteln im Bereich der Onkologie ist zu berücksichtigen, dass je nach Krankheitsentität unterschiedliche Anforderungen an die Endpunkte der Studien zu wählen sind. Besonders ist dabei die Anzahl der bereits zugelassenen wirksamen Substanzen, die Stärke des beobachteten Effektes, der Angriffspunkt der Substanz und die Zielsetzung bei der Verabreichung der Therapie in die Beurteilung aufzunehmen. Diese verschiedenen Aspekte sollen im Einzelnen betrachtet werden.

Idealerweise sollte ein Medikament eine Heilung des Patienten – oder eine deutliche Verlängerung des Überlebens bei geringen Nebenwirkungen erreichen. Dieser Idealzustand ist jedoch selten. Schon deutlichere Nebenwirkungen lassen bei einer Nutzenbewertung Raum für Interpretationen – selbst wenn diese Nebenwirkungen von den Patienten nahezu immer akzeptiert werden. Dies gilt umso mehr, als bei einer ausreichenden Studiengröße auch minimale Unterschiede unter Umständen statistisch „signifikant“ sein können. Naturgemäß wird es kein objektives, allgemeingültiges Kriterium geben, ob eine Lebenszeitverlängerung schon ab einem, zwei, sechs, zwölf oder zwanzig Monaten relevant ist.

Auf Grund der (früher) kurzen Lebenserwartung in metastasierten Tumorstadien und der Tatsache, dass die meisten Medikamente, zunächst in späten Krankheitsphasen eingeführt wurden, ist in der Onkologie der Endpunkt bei einer Vielzahl von Studien das Gesamtüberleben – im Gegensatz zu den meisten Studien in nichtonkologischen Indikationen. In dieser Situation, dem Einsatz bei stark vorbehandelten Patienten, ist ein minimaler Nachweis der Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Regel auch die Voraussetzung für die Zulassung – obwohl nicht erhebliche Vorteile nachgewiesen wurden.

Die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln wird daher eine Einzelfall-Entscheidung bleiben und sich nicht pauschal auf wenige, prädefinierte Endpunkte reduzieren lassen.

2. Wie lassen sich die in onkologischen Studien untersuchten Endpunkte im Hinblick auf den patientenrelevanten Nutzen bewerten? Welche Endpunkte lassen eine valide, zuverlässige Aussage zu?

In den meisten Situationen ist die Verbesserung des Überlebens das langfristige Ziel der Medikamentenentwicklung. Aus verschiedenen Gründen ist das Gesamtüberleben jedoch nicht als der geeignete Endpunkt für viele Studien geeignet. Ein Grund ist auch, dass zum Nachweis von Überlebensvorteilen meist größere Studien notwendig sind.

Auch wenn der Erkenntnisgewinn bei einer möglichst großen Zahl von Studien mit möglichst vielen Patienten am höchsten wäre, ist diese Forderung gegen die Interessen der Patienten abzuwägen. So können in einer Studie aus ethischen Gründen nicht beliebig viele Patienten ohne Zwischenauswertungen randomisiert werden. Aus den gleichen Gründen lassen sich Folgestudien durch die dann notwendige Randomisation in einen [vermeintlich] unterlegenen Arm nicht durchführen. Einzelne Präparate zielen vorrangig auf die Verbesserung der Lebensqualität oder die Verminderung von Nebenwirkungen. Auf diese Situation wird später eingegangen.

Die folgenden Surrogatparameter werden häufig verwendet da sie in den folgenden Situationen oft einen Nutzen für Patienten darstellen:

- das seltenere Auftreten von Krankheitsrezidiven in der adjuvanten Therapiesituation, gemessen als Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, DFS)
- Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression in der palliativen Therapiesituation (gemessen als progressionsfreies Überleben, PFS),
- in bestimmten Situationen auch der Nachweis eines Ansprechens (Overall response rate)

Dabei ist insbesondere zu bedenken, dass die Verfügbarkeit einer effektiveren Therapie nicht nur im Interesse der Pharmazeutischen Industrie, sondern auch der Patienten mit immer lebensbedrohlichen Tumorerkrankungen ist.

Adjuvante Situation. Eine adjuvante Therapie wird bei hohem Rückfallrisiko nach einer kompletten Resektion von Tumoren durchgeführt. Wichtigstes Ziel der Behandlung ist, spätere Metastasen/Rezidive und die dadurch bedingten Todesfälle zu verhindern. In dieser Situation den Endpunkt Gesamtüberleben zu nutzen, ist sinnvoll auch wenn nach dem Auftreten von Metastasen oder Rezidiven nur eine kurze Überlebenszeit besteht.

Metastasierte Situation. In den letzten Jahren hat sich die Behandlung von Patienten mit metastasierter Erkrankung bei vielen Tumorentitäten verbessert. Hierdurch ist die Nachbeobachtungszeit der Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben wesentlich länger, und durch die Variabilität der Therapie der metastasierten Erkrankung die Zahl der erforderlichen Patienten höher. Dies hat zu einer Reihe von Endpunkten geführt, von denen das krankheitsfreie Überleben der am häufigsten verwendete ist.

In einem systematischen Review über Endpunkte bei adjuvanten Studien für kolorektale Karzinome wird die Häufigkeit der Nutzung dieser Endpunkte wie folgt beschrieben: krankheitsfreies Überleben (DFS, 44 Studien, 77%), rezidivfreies Überleben (RFS, 4 Studien, 7%), Zeit bis zum Rezidiv (TTR, 3 Studien, 5%), krankheitsfreies Intervall (2 Studien) und andere Endpunkte (rezidivfreies Intervall RFI, krankheitsspezifisches Überleben DSS, ereignisfreies Überleben EFS, Rezidivrate RR) in je 1 Studie.¹ Die Definition der Endpunkte wurde in diesem Review zusammengefasst (Tabelle 1).

Tabelle 1: Definition von Endpunkten adjuvanter Studien ¹

Event	DFS	RFS	TTR	TTF	CSS	OS
Locoregional recurrence	E	E	E	E	I	I
Distant metastases	E	E	E	E	I	I
Second primary, same cancer	E	I	I	E	I	I
Second primary, other cancer	E	I	I	E	I	I
Death from same cancer	E	E	E	E	E	E
Death from other cancer	E	E	C	E	C	E
Non-cancer-related death	E	E	C	C	C	E
Treatment-related death	E	E	C	E	C	E
Loss to follow-up	C	C	C	C	C	C

DFS = disease-free survival; RFS = relapse-free survival; TTR = time to recurrence; TTF = time to treatment failure; CSS = cancer specific survival; OS = overall survival; E = event; C = censor; I = ignore.

„After considering all six endpoints, the panel selected disease free survival as defined in Table 2 as the most appropriate primary endpoint for future trials of adjuvant treatment for colon cancer or for any type of cancer. This endpoint was selected because it includes all clinically relevant events, has little opportunity for bias, is observed earlier than overall survival, and is likely to be statistically sensitive to real treatment benefits. Time to recurrence was identified as the most sensitive endpoint to evaluate the specific benefits of a new treatment because it excludes non-cancer related death, and the panel recommended that this outcome should be evaluated as a secondary endpoint.“¹

Krankheitsfreies Überleben als valider und relevanter Endpunkt

Als bester Endpunkt für adjuvante Studien zur adjuvanten Therapie [des Kolonkarzinoms] wurde das krankheitsfreie Überleben beschrieben, bei dem Krankheitsrezidive ebenso wie ebenfalls für die Patienten relevanten Zweitkarzinome und alle Todesfälle als Ereignis angesehen werden.

Die Korrelation zwischen dem krankheitsfreien Überleben mit dem Gesamtüberleben ist für das kolorektale Karzinom hervorragend nachwiesen. Hier fand sich für die Studien mit 5-FU-haltiger Therapie eine gute Korrelation zwischen dem 3 Jahres- krankheitsfreien Überleben mit dem 5-Jahres- Überleben (Abbildung 1). ²

Diese Korrelation besteht nach einer Simulation an der ACCENT- Datenbank mit 20 800 Patientendaten auch in der heutigen Situation mit längeren Überlebenszeiten durch die bessere Therapie in der metastasierten Situation. Allerdings wäre dann eine Nachbeobachtung bis zum 7- Jahres- Überleben notwendig.³ Solange – wie für die adjuvante Therapie sinnvoll - eine zytotoxische Substanz verwendet wird, sollte diese Korrelation weiterhin angenommen werden.

Abbildung 1: Korrelation Gesamtüberleben – krankheitsfreies Überleben beim kolorektalen Karzinom ²

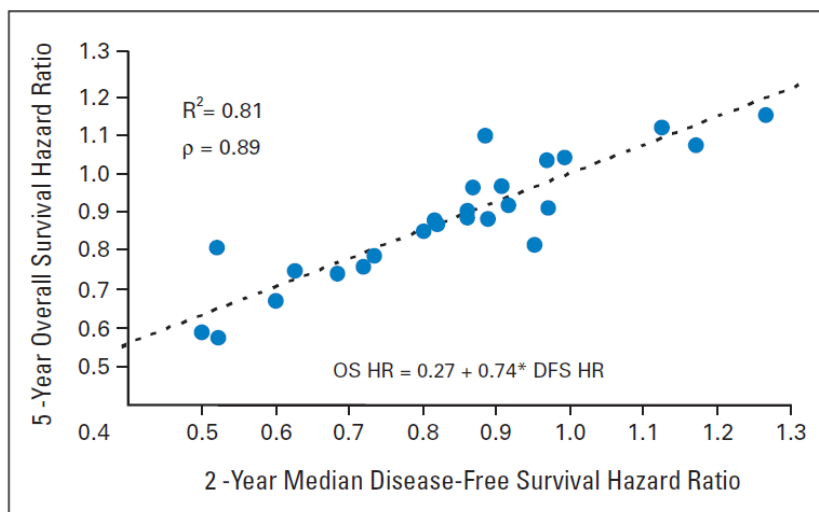
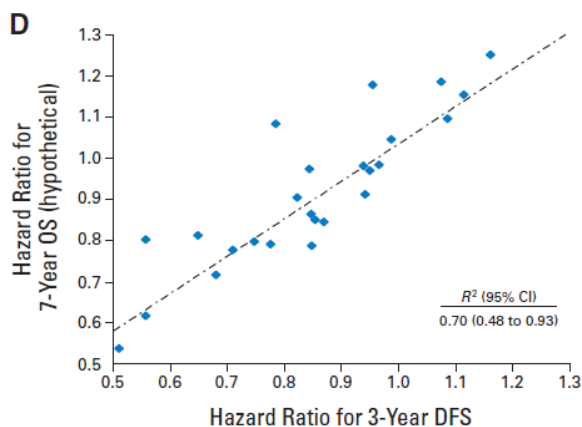


Abbildung 2: Korrelation 3- Jahres krankheitsfreies Überleben zu 7- Jahres Gesamtüberleben bei längerem Überleben mit metastasierter Erkrankung ³



Das krankheitsfreie Überleben ist in dieser Situation ein für den Patienten höchst relevanter Endpunkt, da eine Metastasierung bzw. ein Rezidiv mit einer höchst beschränkten Lebenserwartung einhergeht.

Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben ist nur bei sehr kurz verlaufender Erkrankung nach dem Rezidiv/der Metastasierung sinnvoll.

Weitere Endpunkte

Die Endpunkte Rezidivfreies Überleben (RFS) und Zeit bis zum Rezidiv betrachten andere Tumoren oder Todesfälle aus anderen Gründen nicht als Ereignis und haben eine höhere Sensitivität für den Behandlungseffekt. Auf Grund der oftmals komplexen Behandlungssituationen ist die erhöhte Sensitivität des RFS durch die geringere erforderliche Patientenzahl teilweise sinnvoll, insbesondere bei längeren Nachbeobachtungszeiten mit dem dann erhöhten Risiko für unabhängige Tumorerkrankungen. Diese Endpunkte sind dann nicht sinnvoll, wenn vermutet wird, dass durch die adjuvante Therapie selbst Zweitmalignome auftreten könnten. Für die Berechnung der Zeit bis zum Rezidiv (TTR) werden alle nicht durch den

Tumor hervorgerufenen Ereignisse ignoriert oder zensiert. Dieser Endpunkt birgt das Risiko, dass Folgen der Behandlung nicht einbezogen werden und wird nur selten in dieser Therapiesituation angewendet.

Einschränkungen für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben

Übertragbarkeit auf Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung

Bei der adjuvanten Therapiesituation sind die Patienten tumorfrei, bestehen aber die kompetitiven Risiken des Tumorrezidivs/ der Metastasierung, der therapiebedingten und kurzfristigen Verschlechterung der Lebensqualität und der davon unabhängigen, bzw. erhöhten Wahrscheinlichkeit, an anderen Erkrankungen zu versterben. Die Wahrscheinlichkeit für eine tumorunabhängige Verschlechterung der gesundheitlichen Situation nimmt mit höherem Lebensalter und mit Begleiterkrankungen zu. Dieses Risiko – nach der Diagnosestellung der Metastasierung an anderen Problemen zu versterben – ist **nur** für Personen mit eingeschränkter Lebenserwartung relevant und kann die Übertragbarkeit der Studienergebnisse hier schwieriger gestalten.

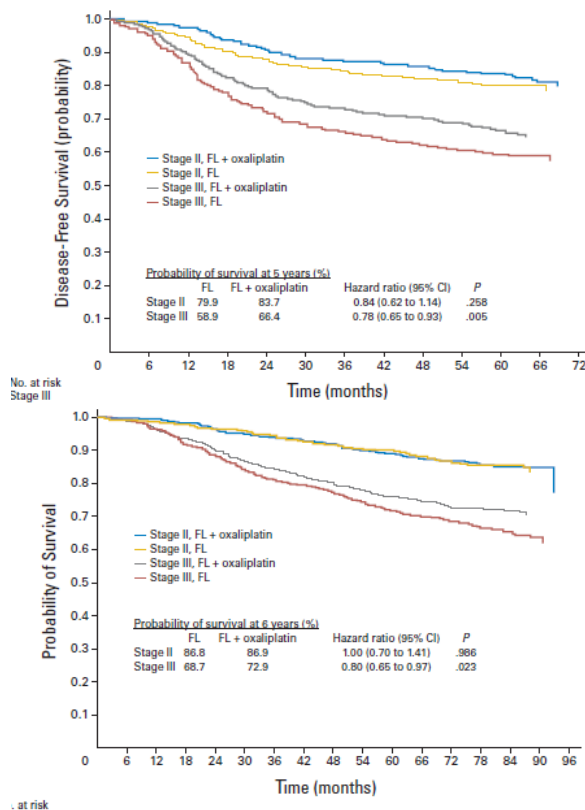
Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen sind von den Studien meist ohnehin ausgeschlossen, so dass diese fehlende Übertragbarkeit nicht als alleiniges Argument für den Endpunkt Gesamtüberleben gelten kann.

Medikamente mit anderen Wirkmechanismen

Bei der adjuvanten Therapie wird üblicherweise davon ausgegangen, dass durch den Einsatz zytotoxischer Medikamente mehr Patienten geheilt werden. Nach einer Zeitspanne, in denen die häufigsten Tumorrezidive auftreten, findet sich häufig annähernd ein Plateau in der Kaplan-Meier Kurve für das krankheitsfreie Überleben, die – im Falle einer wirksameren Behandlung – über dem Kontrollarm liegt (Abbildung 3).

Abbildung 3: Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben beim Kolonkarzinom

(Therapie mit 5-FU oder 5-FU+Oxaliplatin; zugelassen nur für Stadium III)⁴



Bei Medikamenten mit anderen Wirkmechanismen muss der Zusammenhang zwischen dem krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben nicht in der gleichen Weise bestehen. Daher ist unter Umständen eine differenziertere Betrachtung erforderlich. Bei Medikamenten, die die Tumorprogression verzögern, ohne zytotoxisch zu wirken, könnte eine Verschiebung – nicht Verhinderung – der Rezidive eintreten. Auch dies könnte mit einem Nutzen verbunden sein, falls die Behandlung der Metastasierung anders, z.B. intensiver, als die adjuvante Therapie erfolgt, oder bei einer Metastasierung eine akute Gefährdung eintritt.

Ist dies nicht der Fall, wäre auch bei einem signifikanten Unterschied im krankheitsfreien Überleben, aber identischem Gesamtüberleben eine engmaschige Nachsorge und Therapie im Rezidiv eine sinnvolle Alternative. Dies gilt umso mehr, als in der adjuvanten Therapie alle Patienten, sonst aber nur die Patienten mit einer Metastasierung behandelt werden.

Diese Problematik wird am Beispiel des Imatinib beim GIST demonstriert (rezidivfreies und Gesamtüberleben, Abbildung 4).⁵ Hier wurde die Zulassung nur in der Situation mit einem hohen Rezidivrisiko (Abbildung 5) erteilt, da der Nutzen für den Patienten in den anderen Situationen als nicht ausreichend angesehen wurde.

Abbildung 4: Rezidivfreies und Gesamtüberleben mit Imatinib bei GIST⁵

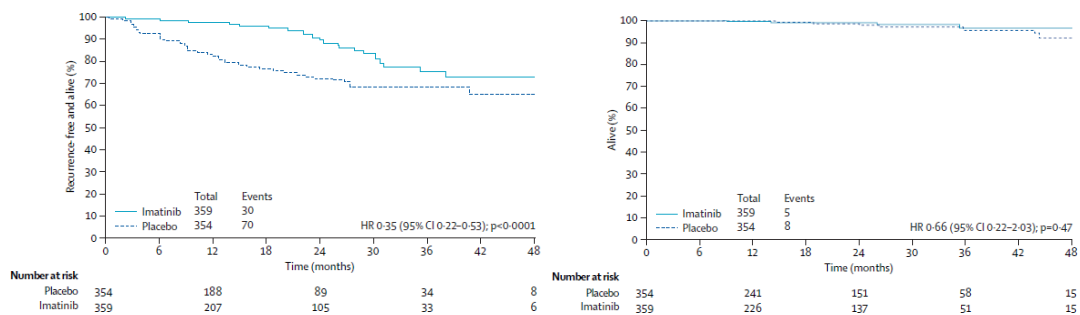
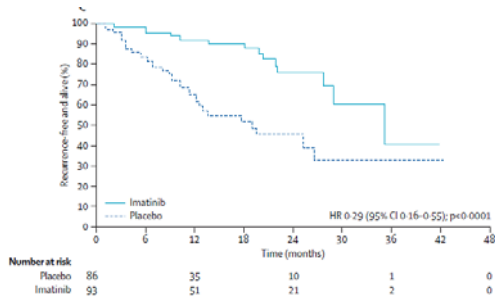


Abbildung 5: Rezidivfreies Überleben bei GIST mit hohem Rezidivrisiko⁵



Metastasierte Erkrankung oder palliative Therapie

Am Beispiel des kolorektalen Karzinoms und des Mammakarzinoms soll das Problem der Anzahl der bereits etablierten wirksamen Therapien dargestellt werden. Wenn bei diesen Krankheitsentitäten der Endpunkt Overall Survival gewählt werden würde, so hinge beim Einsatz in der Primärtherapie das Ergebnis der Studie sehr stark oder überwiegend von der Qualität der durchgeführten nachfolgenden Behandlungen ab. Wenn hoch wirksame Nachfolgetherapien ausgewählt worden wären, so würde ein vorhandener Effekt verdeckt werden. Den Behandlungsablauf (mit allen Folgetherapien) komplett zu standardisieren stellt keinen Ausweg dar, da eine Vielzahl der später auftretenden Aspekte (zum Beispiel neue Symptome, Nebenwirkungen, die bestimmte Therapien verbieten) beachtet werden müsste, und die Freiheit des Patienten,

zum Beispiel in Bezug auf Behandlungspausen bei mehrjährigen Behandlungen nicht angemessen berücksichtigt werden kann.

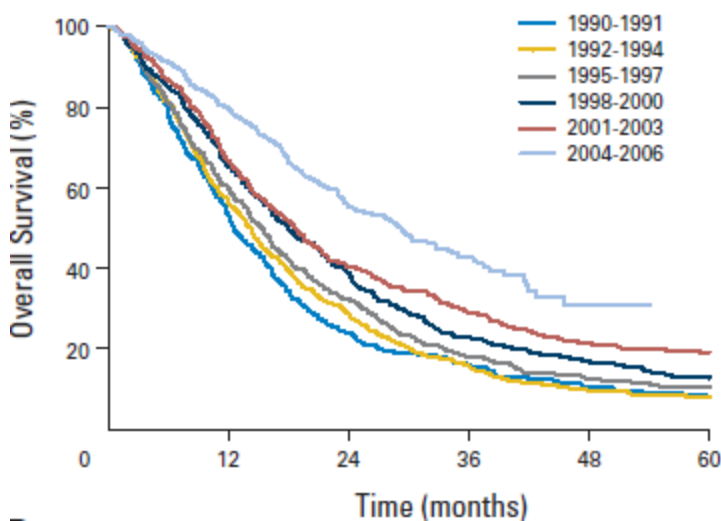
Wären die Studien so entworfen, dass Patienten kaum wirksame Nachfolgetherapien erhielten, so wären diese Patienten unterbehandelt und das Design der Studie müsste erheblich in Frage gestellt werden. Diese Tendenz sieht man sehr wohl bei einigen Studien, die eine hohe Rekrutierung in Ländern mit einem weniger entwickelten Gesundheitssystem haben. In der Literatur hat es sich daher zwischenzeitlich durchgesetzt, dass in der Situation mit mehreren etablierten Wirksubstanzen der Endpunkt progressionsfreies Überleben gewählt werden sollte. Selbstverständlich ist darauf zu achten, dass dieser Endpunkt von der Güte der durchgeführten Diagnostik abhängt und die Intervalle in beiden Behandlungsarmen gleich gewählt werden. Dies ist inzwischen aber in der Regel der Fall. Häufig wird im Rahmen von Zulassungsstudien ein zentrales Review durchgeführt. Unterschiede in den Ergebnissen des zentralen Reviews zu den lokalen Beurteilungen dürfen aber nicht automatisch zu dem Schluss einer geringen Studienqualität bzw. eines Bias der Prüfer führen, da in die lokale Beurteilung auch die symptomatische Verschlechterung eingeht und diese Patienten bei einem zentralen Review zensiert werden.

Notwendigkeit von Surrogatparametern bei mehreren Therapielinien

Bei einer Reihe von Tumoren besteht eine größere Zahl von verfügbaren Therapielinien. Dies trifft zum Beispiel für das kolorektale Karzinom und das Mammakarzinom zu.

Durch diese sequentiellen Therapien hat sich die Prognose der Patienten über die letzten Jahre erheblich verbessert (siehe z.B. eine Analyse der Mayo-Klinik / MD Anderson Cancer Institute, Abbildung 6).

Abbildung 6: Überleben der Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (Mayo-Klinik, MD Anderson Cancer Institute)⁶

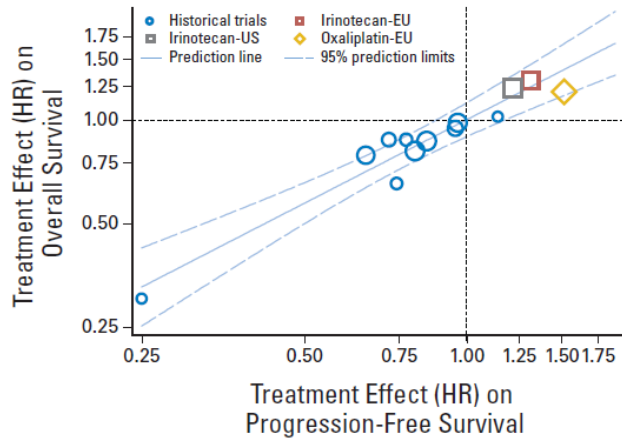


Sofern nach einer Therapie weitere Therapielinien folgen, ist die Benutzung des Endpunktes progressionsfreies Überleben sinnvoll. Der Hintergrund ist, dass in dieser Erkrankung die Addition zahlreicher kleiner Schritte der Verbesserung der Therapie (z.B. zunächst Einführung von Irinotecan nach 5-FU- Versagen, Einführung von Oxaliplatin, Beginn mit Kombinationstherapie bei nicht vorbehandelten Patienten, EGFR- Antikörper bei vorbehandelten Patienten, Beginn mit Antikörper-Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten) zu den oben gezeigten deutlichen Verbesserungen der Therapie geführt haben, auch wenn jeder Einzelschritt der Behandlung jeweils nur eine geringe Verbesserung erbrachte.

Sofern ein neues Präparat nicht in der letzten Therapielinie eingesetzt wird, ist es bei zahlreichen Folgetherapien jedoch schwierig, die Überlebensverbesserung mit einer akzeptablen Studiengröße nachzuweisen. Hier ist die Nutzung von Surrogatendpunkten sehr sinnvoll.

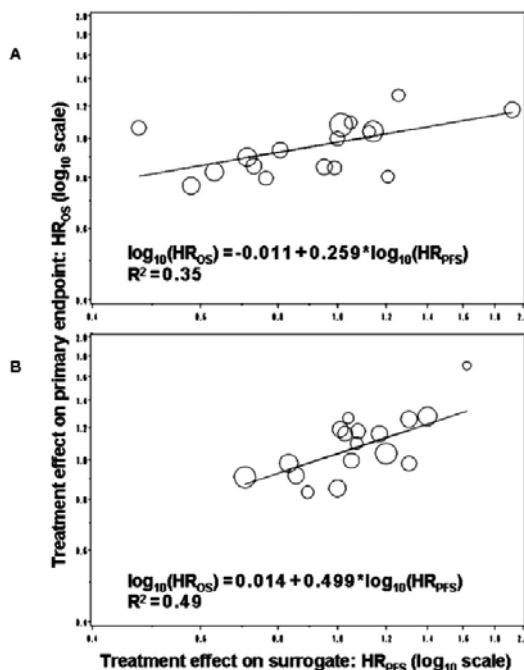
Für das kolorektale Karzinom ist gut nachgewiesen, dass dieser Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben korreliert (Abbildung 7).⁷

Abbildung 7: Progressionsfreies und Gesamtüberleben beim kolorektalen Karzinom⁷



Eine ähnliche Korrelation stellt sich in der Metaanalyse für den Zusammenhang zwischen Progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben beim Mammakarzinom dar.⁸ Dort wurde zudem bestätigt, dass sich der Überlebensvorteil mit späteren Therapielinien leichter nachweisen lässt.⁹

Abbildung 8: Progressionsfreies und Gesamtüberleben beim Mammakarzinom⁸

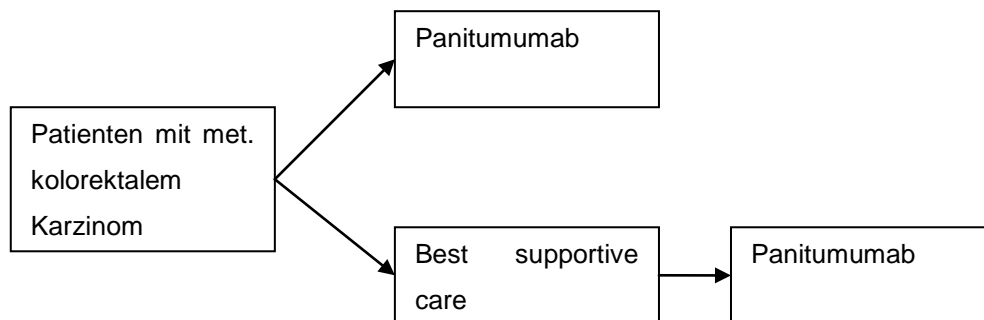


Notwendigkeit und Probleme eines Cross-over Designs

Cross-Over innerhalb der Studie bei wirksamen Konkurrenzpräparaten. In einigen Situationen ist der Nachweis eines Überlebensvorteils jedoch aus ethischen Gründen selbst bei erheblich vorbehandelten Patienten nicht möglich. Dies ist Nutzenbewertung

insbesondere der Fall, wenn es sich um ein zweites Medikament in der Klasse handelt, wie zum Beispiel bei dem EGFR Antikörper Panitumumab. Während der Zulassungsstudie in der Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom wurde Cetuximab als EGFR Antikörper zum Teil zugelassen. Zum Beginn der Studie bestand keine kommerzielle Verfügbarkeit (so dass eine Nichtunterlegenheitsstudie nicht durchgeführt werden konnte); eine Randomisation gegen supportive Therapie wäre aber spätestens nach der Zulassung nicht möglich gewesen. Es war in dieser Studie ein Design mit Cross-over im Kontrollarm gewählt worden, so dass als Endpunkt nur das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate zur Verfügung stand, da die meisten Patienten im Kontrollarm (76%) nach Progress Panitumumab erhielten (Abbildung 9).^{10;11}

Abbildung 9: Studiendesign Panitumumab^{10;11} (Erklärung im Text)



Cross-over bei nachgewiesener Überlegenheit des experimentellen Armes.

Ein weiteres schwerwiegendes Problem der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bereich onkologischer Therapien wird am Beispiel der Einführung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib dargestellt. Im Imatinibarm der IRIS Studie wurde ein dramatischer Anstieg der kompletten Remissionsraten um mehr als 50 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (ca. 10 %) beobachtet.¹² Da bei der chronischen myeloischen Leukämie die Überlebensrate vom Erreichen einer kompletten Remission abhängig ist, wurde ein Crossover erlaubt. Dies bedeutet, dass nach kurzer Zeit fast alle Patienten mit Imatinib behandelt worden sind. Selbstverständlich war damit ein potentieller Endpunkt Überleben nicht mehr anwendbar. Hätte man diesen dogmatisch beibehalten, hätten fast 500 Patienten diesem Endpunkt „geopfert“ werden müssen (exemplarisches Beispiel dafür, dass, die frühe Nutzenbewertung von Medikamenten im onkologischen Bereich nur mit hoher Fachkenntnis und Beratung durch entsprechende Fachleute erfolgen kann).

Neue Endpunkte in besonderen Therapiesituationen

Beispiel der „Molekularen Remission“

Eine weitere beachtenswerte Entwicklung ist die Verfeinerung des Endpunktes „komplette Remission“. So bedeutet das Nichterreichen einer molekularen Remission bei der akuten lymphatischen Leukämie ein hohes Risiko für ein Rezidiv und Tod an der Erkrankung.¹³ Daher müssen neue Substanzen nun daran gemessen werden, nach Abschluss einer konventionellen Therapie und Nichterreichen einer molekularen Remission den Endpunkt molekulare Remission zu erreichen. Ähnliches gilt für das multiple Myelom.¹⁴

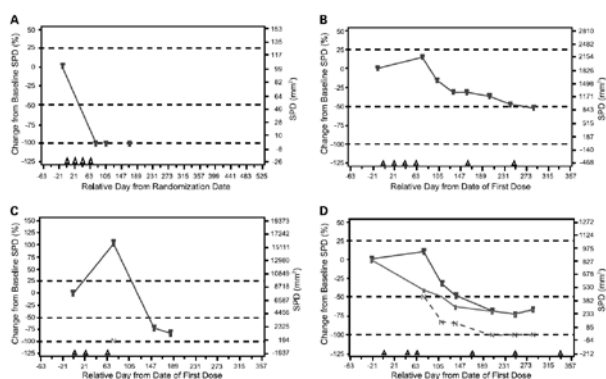
Selbstverständlich müssen diese Endpunkte in jedem einzelnen Krankheitsbild validiert und aus ähnlich behandelten Patientengruppen abgeleitet werden. Eine unkritische Übernahme von einer Krankheitsentität auf andere sollte dabei nicht erfolgen

Beispiel immunologische Therapien

Bei soliden Tumoren wird das Ansprechen / der Progress in der Regel anhand der RECIST (oder WHO) Kriterien definiert.

Am Beispiel von Ipilimumab, einem CTL4A Antikörper mit immunologischem Wirkprinzip, der bei Patienten mit einem Malignen Melanom zu einem besseren Überleben führt,¹⁵ soll umgekehrt demonstriert werden, dass bei solchen Therapien das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt dienen muss und zumindest die herkömmlichen Surrogate nicht sinnvoll sind. Im Gegensatz zu den sonst üblichen Therapieprinzipien scheint hier die Fortsetzung der Behandlung über eine anfängliche Vergrößerung der Tumorherde hinaus sinnvoll zu sein. Hier ist das Heranziehen der üblichen Surrogatparameter nicht sinnvoll. Erste Vorschläge für eine Beurteilung des Ansprechens existieren.¹⁶

Abbildung 10: Muster des Ansprechens auf immunologische Therapie beim malignen Melanom¹⁶



Orphan Disease Status bei molekular definierten Krankheitsgruppen

Neuartige zielgerichtete Medikamente sind darauf ausgerichtet, Untergruppen von Tumorentitäten aufgrund eines molekularen Markers wirksam am Wachstum zu hemmen oder zur Zellabtötung zu führen. Durch diese Selektion werden nur sehr kleine Patientengruppen in Studien aufgenommen werden und ein randomisierter Vergleich ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen nicht zielführend. Aufgrund dieser Limitationen werden Zulassungen und Nutzenbewertungen auf der Basis von gut durchgeführten Phase II Studien mit klar definierten „historischen“ Kontrollgruppen erfolgen müssen.

Hier ist eventuell eine Anpassung der Gesetzeslage erforderlich, um bei seltenen Erkrankungen die Durchführung von Studien zu vereinfachen.

Palliative Therapie

In allen anderen Situationen ist die Bewertung des patientenbezogenen Nutzens subjektiv. Auf für die am häufigsten herangezogene Verlängerung der Überlebenszeit zeigen einige jüngere Studienergebnisse, dass die Frage der Relevanz nicht auf diesen Endpunkt eingeschränkt werden kann. Dies gilt umso mehr, als zusätzliche Faktoren für diese Frage eine Rolle spielen wie z.B.:

- gibt es Patienten mit Langzeit-Überleben,
- wie aufwändig ist diese Behandlung für den Patienten,
- welche Nebenwirkungen treten auf.

Dabei ist die Bewertung der subjektiven Folgen der Nebenwirkungen komplexer, insbesondere wegen der nur unscharfen Instrumente zur Messung der Lebensqualität.

Am Beispiel von Sorafenib lässt sich zeigen, dass eine signifikante Verlängerung des Überlebens (im Median von 7.9 auf 10.7 Monate) mit dem etwas *zeitigeren* Auftreten von Symptomen (4.1 vs. 4.9 Monate) verbunden sein kann.¹⁷

Naturgemäß lassen sich Endpunkte zur Lebensqualität schlechter evaluieren. Insbesondere bei Interpretation solchen Endpunkten (zum Beispiel Aszitespunktions-freie Zeit¹⁸) müssen die Folgen der experimentellen Therapie (z.B. mehrfache intraperitoneale Gaben) sorgfältig gegenüber den Belastungen der Standardbehandlung abgewogen werden (z.B. Aszitespunktion). Hier ist die Nennung von allgemeingültigen Endpunkten besonders schwierig.

Zusammenfassende Beurteilung

Aufgrund dieser Ausführungen sollte deutlich werden, dass je nach Krankheitsentität und molekularem Marker die Endpunktauswahl sehr sorgfältig gewählt werden muss. Unstrittig ist, dass der Endpunkt Überleben einen hohen patientenrelevanten Nutzen aufweist und ebenfalls ein längeres rezidivfreies Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen zeigt. Dies natürlich nur unter der Voraussetzung, dass der Nutzen in einem ausreichend großen Anteil der behandelten Gruppe gezeigt werden konnte und die Nebenwirkungen der Behandlung dazu vertretbar erscheinen.

Je nach Krankheitsentität und ausgewählter Subgruppe und insbesondere durch Effekte von nachfolgend wirksamen Therapien müssen Surrogatmarker wie krankheitsfreies Überleben oder sogar Erreichen einer molekularen Remission gewählt werden. Im Rahmen biologisch wirksamer Substanzen erscheinen sogar Parameter wie progressionsfreies Überleben in der Nutzensbewertung sinnvoll zu sein (z.B. Immuntherapien). In einem Grundlagenpapier des G-BA müssten für die einzelnen Entitäten die entsprechenden Parameter festgelegt werden. Da dieses Grundlagenpapier häufig aktualisiert werden müsste, sollte abhängig von Nutzenbewertungsanträgen für die einzelnen Krankheitsentitäten nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft die entsprechenden Parameter ausgewählt werden.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass zielgerichtete medikamentöse Therapien in ihren Nutzen oft erst nach Jahren festgelegt werden können. Daher ist eine Frühbewertung potenziell mit einer hohen Fehlerrate belastet. Daher sollte der gemeinsame Bundesausschuss besonders sehr früh fachmedizinisches Wissen und industrieunabhängige Daten mit heranzuziehen, um die Bewertung und ausreichende Transparenz möglichst fehlerfrei durchführen zu können.

Literatur

- 1 Punt CJ, Buyse M, Kohne CH et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 998-1003.
- 2 Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4569-74.
- 3 de Gramont A, Hubbard J, Shi Q et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 460-65.
- 4 Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3109-16.
- 5 DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; **373**: 1097-104.
- 6 Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3677-83.
- 7 Buyse M, Burzykowski T, Carroll K et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5218-24.
- 8 Miksad RA, Zietemann V, Gothe R et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; **24**: 371-83.
- 9 Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 1958-62.
- 10 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1658-64.
- 11 Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1626-34.
- 12 Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2408-17.
- 13 Goekbuget N, Brueggemann M, Arnold R et al. New Definition of Treatment Response in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Use of Molecular Markers for Minimal Residual Disease (MRD). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009; **114**: 90.
- 14 Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; **20**: 1467-73.
- 15 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363**: 711-23.
- 16 Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 7412-20.
- 17 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; **359**: 378-90.
- 18 Heiss MM, Murawa P, Koralewski P et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010; **127**: 2209-21.