GESUNDHEITSPOLITISCHE SCHRIFTENREIHE DER DGHO

DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

Band 2

Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013.

Eine Standortbestimmung

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO
Band 2

Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung

Teil 1: Positionspapier
Teil 2: Manual

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO
Band 2
Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013.
Eine Standortbestimmung

Stand: August 2013
ISBN 978-3-00-043002-2

Herausgeber:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

www.dgho.de
info@dgho.de

Titelgestaltung: unicom werbeagentur gmbh, Berlin
Satz: racken GmbH – Agentur für nachhaltige Kommunikation, Berlin

POSITIONSPAPIER

Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen des AMNOG: Für eine bessere Integration des medizinischen Fachwissens

Zusammenfassung

Ein Drittel der bisherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von neu zugelassenen Arzneimitteln betraf Präparate aus der Hämatologie und Onkologie. Wir unterstützen die Bemühungen um eine Kostenkontrolle und haben uns an zahlreichen Einzelverfahren mit Stellungnahmen und Anhörungsbeiträgen beteiligt. Unsere Erfahrungen mit dem Prozess der Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG haben jedoch einige gravierende Schwächen offenbart. Themen und Vorschläge sind:

1. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
   Einrichtung eines unabhängigen Gremiums von medizinischen Fachexperten zur Festlegung der Vergleichstherapie
2. Wahl der geeigneten Endpunkte
   Priorisierung von Endpunkten zu Beginn des jeweiligen Verfahrens
3. Vergabe von Aufträgen zur Berechnung des Zusatznutzens
   Öffnung der Vergabe von Aufträgen des G-BA zur Bewertung des Dossiers eines pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung qualifizierter, unabhängiger, z. B. universitärer Institutionen
4. Transparenz der Rabattverhandlungen
   Erweiterung der Transparenz des Verfahrens der Nutzenbewertung auf die abschließenden Verhandlungen zum Preisrabatt

Die Bedeutung der Nutzenbewertung in Deutschland geht über das kurzfristige Ziel einer Kostenreduktion durch Senkung von Arzneimittelpreisen weit hinaus. Durch die Festlegung von Bewertungskriterien und -kategorien, insbesondere auch von Vergleichstherapien, werden Standards für das alltägliche ärztliche Handeln und zukünftige klinische Studien gesetzt. Damit hat die Nutzenbewertung mittel- und langfristig großen Einfluss auf die Versorgung der Patienten und auf die angewandte medizinische Forschung.

Hintergrund

Wesentliche Fortschritte in der Medizin wurden in den letzten Jahrzehnten durch innovative Medikamente erzielt. Der Prozess der Entwicklung von neuen Wirkstoffen zu zugelassenen Arzneimitteln ist kostenintensiv. Auch in der Bundesrepublik Deutschland wird dieser Prozess immer mehr der internationalen, pharmazeutischen Industrie überlassen. Sie profitiert von der Kostenerstattung zugelassener Medikamente während des Patentschutzes. Sie wirkt als Triebfeder des Fortschritts in der Medikamentenentwicklung und trägt die Risiken der Entwicklung.

Die teilweise hohen Preise für neu zugelassene Arzneimittel waren der Anlass für die gesetzliche Etablierung einer Nutzenbewertung in Deutschland. In die medikamentöse Therapie wurde sie am 1. Januar 2011 durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführt, zunächst als Frühe Nutzenbewertung von neu zugelassenen Arzneimitteln, seit Frühjahr 2013 auch für Medikamente des Bestandsmarktes. Die Nutzenbewertung wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt. Dessen Festlegung ist Grundlage von Rabattverhandlungen der Krankenkassen mit den pharmazeutischen Unternehmen.

Wir sind uns der limitierten finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen bewusst und unterstützen die Bemühungen um eine Kostenkontrolle. Wir haben uns in den vergangenen Jahren sowohl an der AMNOG-Konzeption als auch an zahlreichen Einzelverfahren mit Stellungnahmen und Anhörungsbeiträgen beteiligt. Allerdings findet die Diskussion bisher nicht immer auf dem wissenschaftlichen Niveau statt, das einer Nutzenbewertung bei Medikamenten für tödliche Erkrankungen entspricht.

Seitens des G-BA wird das Verfahren fair und transparent durchgeführt. Dennoch stehen statt einer inhaltlichen Diskussion über den „wahren“ Nutzens eines neuen Arzneimittels oft Auseinandersetzungen um methodische Fragen im Vordergrund. Die Endergebnisse der Rabattverhandlungen führen zwar zu einer Preissenkung, zeigen aber keine Korrelation zum Ergebnis der Nutzenbewertung.

Wir sehen dringenden Korrekturbedarf und machen im Folgenden konkrete Vorschläge.

Thema 1: Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA zu Beginn des Verfahrens einer Frühen Nutzenbewertung festgelegt. In den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren hat sich der Umgang mit den festgelegten Vergleichstherapien als unerwartet schwierig und oft nicht nachvollziehbar erwiesen [1]. In 9 von 13 Verfahren zu regulären Verfahren der Hämatologie und Onkologie setzte der G-BA eine Vergleichstherapie fest, die vollständig oder für Subgruppen von der Vergleichstherapie der Zulassungsstudie(n) und dem Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) abwich. Hierbei wurden auch Arzneimittel als Vergleichstherapie festgelegt, die zwar eine Zulassung in der jeweiligen Indikation hatten, aber von aktuellen nationalen oder internationalen Leitlinien nicht oder nicht mehr empfohlen wurden. In 8 dieser 9 Verfahren kam der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Schluss, dass sich kein Anhaltspunkt / Hinweis / Beleg für einen Zusatznutzen ergab.

Bei der Konzeption multizentrischer Studien ist das Design des Kontrollarms oft Gegenstand intensiver und langwieriger Diskussionen. Es kann deshalb gute Gründe geben, warum der Kontrollarm einer Zulassungsstudie nicht als Vergleichstherapie für ein Verfahren der Nutzenbewertung geeignet ist. Der aktuelle Entscheidungsprozess über die Vergleichstherapie ist jedoch nicht frei von relevanten Interessenskonflikten:

- Die Kostenträger waren durch ihre Stimme im G-BA und den Unterausschüssen seit Inkrafttreten des AMNOG im Jahre 2011 an der Festlegung der Vergleichstherapie beteiligt.
- Der pharmazeutische Unternehmer hat durch die dritte Novellierung des AMNOG vom Juni 2013 die Möglichkeit, aus einer von mehreren festgelegten Vergleichstherapien auszuwählen.

Wir halten dieses Vorgehen für problematisch. Die Diskussion und Entscheidung über die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auf hohem wissenschaftlichem Niveau und vor der zeit- und kostenintensiven

Erstellung von Dossier und Bericht stattfinden. Sie muss den aktuellen Stand des Wissens und die gültigen Leitlinien berücksichtigen. Sie sollte nicht von möglichen Interessenskonflikten überlagert werden.

In einer Stellungnahme vom 22. Mai 2013 zum Methodenpapier 4.1 des IQWiG haben die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ebenfalls die Problematik der Vergleichstherapie thematisiert und die frühzeitige Einbindung der jeweiligen Fachgesellschaften angeregt [2].

Vorschlag 1

Einrichtung eines unabhängigen Gremiums von medizinischen Fachexperten zur Festlegung der Vergleichstherapie

Thema 2: Endpunkte

Die Festlegung von Endpunkten ist ein inhaltlich und methodisch kritischer Bestandteil der Nutzenbewertung. In der praktischen Anwendung wird der Erfolg einer medikamentösen Therapie immer individuell beurteilt. Für klinische Studien ist die Definition einheitlicher Endpunkte erforderlich. Höchstes Ziel bei der Behandlung von Krankheiten ist eine Heilung ohne negative Folgen der Therapie. Voraussetzungen sind die Elimination der Krankheitsursache und die Verhinderung eines Rezidivs unter Einsatz nebenwirkungsarmer oder nebenwirkungsfreier Therapiestrategien. Bei vielen Krebserkrankungen ist dieses Ziel heute erreichbar, bei vielen erworbenen hämatologischen Erkrankungen ebenfalls. Falls eine kurative Therapie nicht möglich oder aufgrund eingreifender Nebenwirkungen in der individuellen Situation des Patienten nicht indiziert ist, ist die Zielsetzung palliativ. In die bisherigen Verfahren der Nutzenbewertung aus dem Gebiet der Hämatologie und Onkologie wurden nur Arzneimittel in palliativer Indikation eingebracht.

Aus der großen Heterogenität der Krankheitsbilder und der Therapieindikationen resultiert eine Vielfalt möglicher und sinnvoller Endpunkte: Überleben, krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben, Remission, Verhinderung eines Rezidivs, Besserung der Symptomatik, Verkürzung der Zeit bis zum Auftreten von Symptomen, Verbesserung der Lebensqualität, Vermeidung von sekundärer Erkrankung / Komplikationen und Nebenwirkungen.

Traditionell, intuitiv und aus Gründen der methodischen Vereinfachung wird oft das Überleben als entscheidender Endpunkt gewertet. In der Hämatologie und Onkologie ist dieser Endpunkt für eine frühe Nutzenbewertung nur bedingt geeignet. Einschränkende Faktoren sind zunehmend längere Überlebenszeiten auch in der palliativen Situation, Crossover-Designs bei vielversprechenden neuen Medikamenten, und der Einfluss von Folgetherapien. Gerade in der Onkologie ist für viele Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung ein Leben mit Lebensqualität, z. B. ohne Schmerzen, wichtiger als eine Verlängerung der Überlebenszeit.

Die Zulassungsbehörden haben bereits reagiert. Bei mehr als der Hälfte der seit 2009 neu zugelassenen Arzneimittel aus der Hämatologie / Onkologie hat die European Medicines Agency (EMA) einen anderen Endpunkt als die Überlebenszeit für ihre Entscheidung gewählt. Die Diskussion über die

geeigneten Endpunkte und eine Priorisierung sollte mit den Fachexperten und betroffenen Patienten geführt werden.

Vorschlag 2

Priorisierung von Endpunkten zu Beginn des jeweiligen Verfahrens in einem unabhängigen Gremium medizinischer Fachexperten unter Einbeziehung betroffener Patienten

Thema 3: Berechnung des Zusatznutzens

In der Nutzenbewertung ist eine Kategorisierung der Festlegungen vorgesehen. Diese Kategorisierung ist eine Herausforderung angesichts der Vielschichtigkeit von Krankheitsbildern und möglichen Endpunkten. Das IQWiG hat für seine Berichte eine Operationalisierung erarbeitet. Die dort angewandten Methoden sind Gegenstand – und nicht selten Schwerpunkt – vieler kritischer Anmerkungen zu den bisherigen Verfahren der Nutzenbewertung.

Schwächen der bisher angewandten Methodik liegen in der fehlenden Validierung in Bezug auf den Nutzen eines Arzneimittels, in der fehlenden Transparenz und der fehlenden Validierung des Algorithmus der eingesetzten Software, in der schematischen Festsetzung unterschiedlicher Schwellenwerte für Gesamtmortalität und andere patientenrelevante Endpunkte, sowie im Fehlen einer klinisch orientierten Bewertung von Nebenwirkungen. Soweit für uns erkennbar, hat der G-BA die Kriterien des IQWiG in seinen Berichten zu Arzneimitteln im Orphan Drug Status bisher nicht übernommen.

Die Methodik der Berechnung eines Zusatznutzens ist relevant, aber nur Mittel zum Zweck und nicht unumstritten. Sie sollte so transparent wie möglich sein und auf einem breiten Konsens beruhen. Das AMNOG gibt vor, dass der G-BA die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das IQWiG damit beauftragt.

Es gibt in Deutschland inzwischen eine Reihe von Institutionen mit hoher Qualifikation im Bereich Health Technology Assessment (HTA). Wir halten es für erstrebenswert, auch anderen und vor allem universitären Institutionen die Chance zur Erstellung von Berichten im Rahmen der Nutzenbewertung zu geben. Die Aufhebung des Monpols für die Erstellung der Berichte würde die methodische Diskussion stimulieren und könnte eine wichtige Grundlage für innovative Entwicklungen sein. Die Vergabe auch an universitäre Institutionen wäre ein weiterer Schritt, die Nutzenbewertung in der angewandten Forschung und auch in der Lehre zu etablieren.

Vorschlag 3

Öffnung der Vergabe von Aufträgen des G-BA zur Bewertung des Dossiers eines pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung qualifizierter, unabhängiger, z. B. universitärer Institutionen

Thema 4: Rabattverhandlungen

Endpunkt des Verfahrens einer Nutzenbewertung nach dem AMNOG ist die Verhandlung eines Rabattes. Nach den bisher veröffentlichten Ergebnissen ist keine Korrelation zwischen dem festgelegten Zusatznutzen und dem Preisnachlass zu erkennen. In der letzten uns bekannten Auswertung lag der Korrelationskoeffizient unter 0,2. Da nicht sehr viele Verfahren abgeschlossen worden sind, sind keine definitiven Aussagen über die Ursachen möglich. Es scheint, dass neben der Kategorie des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, kein Zusatznutzen) die Ergebnissicherheit eine gewichtige Rolle bei den Preisverhandlungen spielt. Wenn der geforderte Preisnachlass in Abhängigkeit von der Kategorisierung (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) ein Mehrfaches beträgt, kann die Ergebnissicherheit einen mindestens so großen Einfluss haben wie der Zusatznutzen. Ausdrücklich, und zuletzt im Rahmen der dritten Novelle des AMNOG bestätigt, ist kein definierter und konsentierter Algorithmus zur Festlegung des Zusatznutzens vorgesehen. Verhandlungsgeschick kann das Ergebnis beeinflussen.

Der Motivation aller Beteiligten zur Teilnahme an dem aufwändigen Verfahren und die Akzeptanz der Ergebnisse, auch in der Öffentlichkeit, ist von nachvollziehbaren Ergebnissen abhängig. Transparenz von Entscheidungsprozessen ist eine allgemeine wichtige Forderung. Angesichts der Bedeutung der Kostenkontrolle im Gesundheitswesen ist sie im Falle der Nutzenbewertung unbedingt zu gewährleisten.

Vorschlag 4

Erweiterung der Transparenz des Verfahrens der Nutzenbewertung auf die abschließenden Verhandlungen zum Preisrabatt

Referenzen

1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Manual der DGHO, 2013

2. Gemeinsame Stellungnahme von Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zum Entwurf des IQWiG–Methodenpapiers: „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1“ vom 18.04.2013. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWIG.pdf

MANUAL

Autor:
Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Berlin

Danksagung:
Zahlreiche Mitglieder der DGHO und anderer Fachgesellschaften haben sich in der Diskussion um die Nutzenbewertung von Arzneimitteln und in der Erarbeitung von Stellungnahmen engagiert. Ihre Fachkenntnisse und ihre Analysen sind Bestandteil dieses Manuals. Besonderer Dank für Anmerkungen / Ergänzungen / Korrekturen gebührt Prof. Dr. Dirk Arnold (Freiburg), Prof. Dr. Gerhard Ehninger (Dresden), Prof. Dr. Andreas Engert (Köln), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Dresden), Prof. Dr. Mathias Freund (Rostock), PD Dr. Diana Lüftner (Berlin), Dr. Norbert Marschner (Freiburg) und dem iOMEDICO Tumorregister, Dr. Monika Nothacker (Berlin), Prof. Dr. Helmut Ostermann (München), Dr. Friedrich Overkamp (Recklinghausen), Prof. Dr. Norbert Schmitz (Hamburg), Prof. Dr. Martin Wilhelm (Nürnberg) sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der DGHO Geschäftsstelle.

1 Zusammenfassung 11

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen 12

Abkürzungsverzeichnis 14

2 Einleitung 19

3 Patienten und Behandlung 22

3.1 Übertragbarkeit auf Deutschland 22
3.2 Aktualität 23
3.3 Selektion 23
3.4 Krankheitsverlauf 24
3.5 Therapieindikation 24
3.6 Diagnostik, Überwachung (Monitoring) und Therapieadhärenz 24
3.7 Supportive Therapie 25

4 Vergleichstherapie 26

4.1 Einleitung / Hintergrund 26
4.2 Kontrollarm der Zulassungsstudie 27
4.3 Abweichende Vergleichstherapie 27
4.4 Orphan Drugs (Arzneimittel für seltene Leiden) 28

5 Qualität der Daten 29

5.1 Einleitung / Hintergrund 29
5.2 Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit klinischer Studien 30
5.2.1 GRADE 30
5.2.2 Methodik des IQWiG 31
5.2.3 Vorgehen der Fachgesellschaft 32

5.3 Einschätzung der Qualität klinischer Studien 33
5.3.1 Qualität der Studienform 33
5.3.2 Mängel in Studiendesign und Studiendurchführung 33
5.3.2.1 Fehlende Maskierung bei der Randomisierung 33
5.3.2.2 Fehlende Verblindung 33
5.3.2.3 Intention-to-treat-Auswertung 34
5.3.2.4 Unvollständiges Dossier 34
5.3.2.5 Selektive Darstellung von Daten 35
5.3.2.6 Vorzeitiger Studienabbruch bei Hinweis auf Überlegenheit 35
5.3.2.7 Ungenauigkeit 36
5.3.2.8 Heterogenität – Vergleich von Subgruppen innerhalb einer Studie 36
5.3.2.9 Inkonsistenz und Heterogenität – Vergleich von Ergebnissen mehrerer Studien 37
5.3.2.10 Indirekte Evidenz 38
5.3.2.11 Publikation in einem Peer-Review-Journal 38

6 Endpunkte 39

6.1 Einleitung 39
6.2 Mortalität / Letalität 41
6.2.1 Überlebenszeit / Überlebensrate 41
6.2.2 Relatives Risiko / Hazard Ratio 43
6.2.3 Ausmaß des Zusatznutzens 44
6.2.4 Einschränkungen (Störfaktoren) 46
6.2.5 Crossover Design 46
6.2.5.1 Grundlagen / Häufigkeit der Anwendung in der Onkologie 46
6.2.5.2 Berechnungen zur Korrektur der Crossover-Effekte 47
6.2.6 Weitere wirksame Therapie nach der Studienintervention 48
6.3 Morbidität 49
6.3.1 Krankheitsfreies Überleben / Ereignisfreies Überleben / Freedom From Treatment Failure 49
6.3.2 Progressionsfreies Überleben / Zeit bis zum Progress 50
6.3.3 Remissionsrate 51
6.3.4 Rezidivrate 51
6.3.5 Symptomatik 52
6.3.6 Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome 52
6.3.7 Vermeidung von Erkrankung und / oder Komplikationen 53
6.3.8 Surrogatparameter 53
6.3.8.1 Krankheitsfreies Überleben 54
6.3.8.2 Progressionsfreies Überleben 54
6.3.8.3 Remission 55
6.3.8.3.1 Remission – bildgebende Diagnostik 55
6.3.8.3.2 Remission – Laborparameter 56
6.3.8.3.3 Remission – Zytologie /Histologie 56
6.4 Lebensqualität 57
6.4.1 Einleitung / Hintergrund 57
6.4.2 Patient – Reported Outcome (PRO) 57
6.4.3 Direkte Einbeziehung der betroffenen Patienten 57

6.5 Nebenwirkungen 58
6.5.1 Einleitung / Hintergrund 58
6.5.2 Identifikation spezifischer Nebenwirkungen 59
6.5.3 Quantifizierung und Graduierung 59
6.5.4 Verzerrungen 60
6.5.5 Heterogenität – Vergleich von Subgruppen 61
6.5.6 Klinische Gewichtung 62
6.5.7 Patient-Reported Outcome 62
6.5.8 Langzeitnebenwirkungen 63
6.5.9 Befristung der Festlegung 63

7 Patientenzahl / Therapiedauer 64

8 Beispiele 65

Anhang 79

Tabellen 79
Literatur 108

1 Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel hat großen Einfluss auf die medikamentöse Therapie in Deutschland. Basis einer Nutzenbewertung ist die Evidenz-basierte Medizin. Für die Nutzenbewertung ausgewertete Studien sind auch Grundlage der Zulassung von Arzneimitteln, der Erstellung von Leitlinien und individueller Therapieentscheidungen.

Basierend auf den bisherigen Erfahrungen in der Frühen Nutzenbewertung hat die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie ein Manual und einen Fragenkatalog zur Bewertung des Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer erstellt. Wichtig bei neuen Arzneimitteln ist für uns:

- Bezug zum aktuellen Stand des Wissens in Diagnostik und Therapie der jeweiligen Erkrankung und zu den in Deutschland gültigen Leitlinien
- Bewertung von Wirkungen und Nebenwirkungen auf der Basis der Studien sowie der Erfahrungen von Ärzten und Patienten

Ziel ist eine qualifizierte und transparente Beteiligung am Prozess der Frühen Nutzenbewertung.

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 1: Graphische Darstellung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln 19
Abbildung 2: Ergebnisse der Frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel 20
Abbildung 3: Elemente der Nutzenbewertung von Arzneimitteln 20
Abbildung 4: Selektion von Patienten in Zulassungsstudien 22
Abbildung 5: Medikamentöse Tumortherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom 65
Abbildung 6: Zusammenfassung der Kriterien von GRADE für die Einschätzung der Qualität klinischer Studien 31
Abbildung 7: Endpunkte klinischer Studien 40
Abbildung 8: Einfluss von Anthrazyklinen auf das Überleben nach Erreichen der kompletten Remission 42
Abbildung 9: Einfluss von Kombinationstherapien aus Gemcitabin und Erlotinib bzw. Capecitabin auf das Überleben bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom 43
Abbildung 10: Vergleich von drei Therapieschemata bei Patienten mit Hodgkin Lymphom und hohem Rezidivrisiko 76
Abbildung 11: Einfluss der adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom nach Radiotherapie 76
Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben bei Abirateron vs. Placebo in der Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms 77
Abbildung 13: Erfassung und Zuordnung von Nebenwirkungen 58
Abbildung 14: Ungleiche Verlaufsdauer beim Vergleich von zwei wirksamen Therapieformen 61

Tabellen

Tabelle A: Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit bei Einzelstudien 31
Tabelle B: Kriterien zur Operationalisierung von Begriffen der Aussagesicherheit bei einzelnen oder multiplen Studien 32
Tabelle C: Endpunkte einer Nutzenbewertung 40
Tabelle D: Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch das IQWiG 45
Tabelle E: Durchführung von Folgetherapien bei häufigen soliden Tumoren 48
Tabelle F: Schweregrade von Nebenwirkungen nach der CTCAE Klassifikation 60
Tabelle G: Einteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen nach MedDRA 60

Tabelle 1: Indikationen der medikamentösen Tumortherapie 80
Tabelle 2: Tyrosinkinase-Inhibitoren beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ..... 67 / 82
Tabelle 3: Tyrosinkinase-Inhibitoren beim medullären Schilddrüsenkarzinom ..... 68 / 82
Tabelle 4: Orale Antikoagulation bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ..... 69 / 83
Tabelle 5: Mittlerer Anteil der Zeit im therapeutischen Bereich unter der Behandlung mit Warfarin im Rahmen der ARISTOTLE- und der RE-LY-Studie ..... 70 / 84
Tabelle 6: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie 85
Tabelle 7: Idarubicin in der Induktionstherapie der Akuten Myeloischen Leukämie ..... 72 / 86
Tabelle 8: Abweichungen in der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie 86

Tabelle 9: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen in der Drittlinientherapie ..... 73 / 87
Tabelle 10: Klinische Studien als Grundlage der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie 88
Tabelle 11: Bewertung der Dossiers bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung durch pU, IQWiG und G-BA 89
Tabelle 12: Mängel in der Durchführung von randomisierten klinischen Studien zur Antikoagulation von Tumorpatienten 91
Tabelle 13: Patienten-relevante Endpunkte in Studien zum Einfluss von Gemcitabin als Mono- und Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom 92
Tabelle 14: Ergebnisse und Crossover bei Studien mit Kinase-Inhibitoren in palliativer Therapiesituation 94
Tabelle 15: Crossover bei Studien in der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom 96
Tabelle 16: Medikamentöse Therapie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom ..... 75 / 96
Tabelle 17: Inverse Probability of Censoring Weighted Analyse bei Studien in der Onkologie 97
Tabelle 18: Durchführung von Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie bei häufigen soliden Tumoren 97
Tabelle 19: Datenbasis iOMEDICO Tumorregister 99
Tabelle 20: Zulassung neuer Substanzen als Arzneimittel in der Onkologie durch die European Medicines Agency seit 2009 100
Tabelle 21: Krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben als Surrogatparameter für Überleben 102
Tabelle 22: Progressionsfreies Überleben als Surrogatparameter für Überleben 102
Tabelle 23: Vergleich von Remissionsraten, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben in randomisierten klinischen Studien zu Bevacizumab beim fortgeschrittenen Mammakarzinom 103
Tabelle 24: Vergleich der Korrelationskoeffizienten von Gesamtüberleben zu progressionsfreiem Überleben und Remissionsrate 104
Tabelle 25: Korrelation der pathohistologischen Remission zu ereignisfreiem Überleben nach neoadjuvanter (primärer) medikamentöser Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom 105
Tabelle 26: Validierte Fragebögen zur Lebensqualität von Krebspatienten 106
Tabelle 27: Fidaxomicin bei Patienten mit Clostridium difficile-Infektion ..... 77 / 107

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
A	Anthrazykline
Abi	Abirateron
AGIHO	Arbeitskreis für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO
AKDAE	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ARISTOTLE	Studie Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ASS	Acetylsalicylsäure
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVADO	Studie Avastin And Docetaxel
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Ax	Axitinib
B	Bleomycin
BEACOPP	Therapieschema beim Hodgkin Lymphom
Bev	Bevacizumab
BIG 1-98	Studie Breast International Group
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
B-NHL	Non-Hodgkin Lymphom der B Zellreihe
BRAF	humanes Gen des B-Raf Proteins
BRCA1-Mutation	Mutation des BReast CAncer 1-Gens
BRCA2-Mutation	Mutation des BReast CAncer 2-Gens
BSC	Best Supportive Care, beste unterstützende Behandlung
C	Cyclophosphamid
Cab	Cabazitaxel
Cabo	Cabozantinib
Cap	Capecitabin
Car	Carboplatin
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CD30+	Positivität für das Cluster of Differentiation Antigen 30
Cet	Cetuximab
CHA_2DS_2-VASc-Score	erweiterter Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern
$CHADS_2$ Score	Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern
Chemo	Chemotherapie
Cis	Cisplatin
CKIT	Gen der Tyrosinkinase c-Kit
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
COPP-ABVD	Therapieschema beim Hodgkin Lymphom
CR	Complete Remission, komplette Remission
Cri	Crizotinib
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
Cyt	Cytarabin
Dau	Daunorubicin
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DFS	Disease Free Survival, krankheitsfreies Überleben
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Gesellschaft für Kardiologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNR	Daunorubicin
Doc	Docetaxel
Dt	Dacarbazin
E2100	Studie der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
EFS	Event Free Survival, ereignisfreies Überleben
EFÜ	Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR mut+	Nachweis einer Mutation im EGFR Gen
EMA	European Medicines Agency
Enz	Enzalutamid
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ	EORTC Quality of Life Questionnaire
ER	Estrogen Receptor, Östrogenrezeptor
Er	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
Et	Etoposid
EU	Europäische Union
Eve	Everolimus
F	5Fluorouracil
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
FFTF	Freedom From Treatment Failure
G	Gemcitabin
G1+2	Grading 1 und 2
G3	Grading 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
Gef	Gefitinib
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
gp100	Glykoprotein 100
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HERA	Studie Herceptin Adjuvant
HIV/AIDS	Human Immunodeficiency Virus / Acquired ImmunoDeficiency Syndrome
HR	Hazard Ratio

HR	Hormonrezeptorstatus
HRQoL	Health Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
I	Ifosfamid
Id/Ida	Idarubicin
IFNa	Interferon alpha
Ima	Imatinib
IMPACT	Studie International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials
INR	International Normalized Ratio
IPCW	Inverse Probabilitiy of Censoring Weighted Analysis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ir	Irinotecan
ISOQOL	International Society for Quality of Life Research
ITT	Intent To Treat Analyse
KFÜ	krankheitsfreies Überleben / krankheitsfreie Überlebenszeit / progressionsfreies Überleben
KI	Konfidenzintervall
Korrelation	Korrelationskoeffizient (R2)
KRAS	Gen des KRAS Onkogens
KRK	Kolorektales Karzinom
Let	Letrozol
LQ	Lebensqualität
MA.17	Studie NCIC CTG MA.17
MDASI	M.D. Anderson Symptom Inventory
Mit / MXR	Mitoxantron
MTC	Medullary Thyroid Cancer
Mtx	Methotrexat
N	Anzahl Patienten
n. e.	not evaluable, nicht auswertbar
n. q.	nicht quantifizierbar
n. z.	nicht zutreffend
n. s.	nicht signifikant
nabPac	albumingebundenes Paclitaxel
NET	neuroendokriner Tumor
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLST	Studie National Lung Cancer Screening Trial
NR	No Remission, keine Remission
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
NU	Nicht-Unterlegenheit
OS	Overall Survival
Ox	Oxaliplatin
P	Prednison / Prednisolon
p	Probability
Pac	Paclitaxel
Paz	Pazopanib
pCR	pathohistologic Complete Remission, pathohistologische komplette Remission
PCV	Therapieschema beim anaplastischen Oligodendrogliom

PD	Progressive Disease, fortschreitende Erkrankung
PD	progrediente Erkrankung
Pem	Pemetrexed
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression Free Survival, progressionsfreies Überleben
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
pivotal trial	Zulassungsstudie
PMF	Primäre Myelofibrose
PR	Partial Remission, partielle Remission
PRO	Patient-Reported Outcome
PRO CTCAE	Patient-Reported Outcome in der Common Terminology Criteria for Adverse Events
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Quality of Life, Lebensqualität
R	Randomisierung
R	Rituximab
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RCT	Randomized Clinical Trial; randomisierte klinische Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
Reg	Regorafenib
RIBBON-1	Studie Regimens In Bevacizumab for Breast Oncology 1
RIBBON-2	Studie Regimens In Bevacizumab for Breast Oncology 2
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Models
RR	Remission Rate; Remissionsrate
RR	Relatives Risiko
Rux	Ruxolitinib
SAS-Software	Software des SAS Institute
SCLC	Small Cell Lung Cancer, kleinzelliges Lungenkarzinom
SGB	Sozialgesetzbuch
Sor	Sorafenib
Su	Sunitinib
T	Taxane
Tam	Tamoxifen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TKK	Tumorregister Kolorektales Karzinom
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNK	Tumorregister Nierenzellkarzinom
Tra	Trastuzumab
Tro	Trofosfamid
TTP	Time to Progression, Zeit bis zum Progress
TTR	Time in Therapeutic Range
Üb	Überlegenheit
ÜL	Überleben, Gesamtüberleben
ÜLR	Überlebensrate
ÜLZ	Gesamtüberlebenszeit, Überlebenszeit
V	Vincristin
Van	Vandetanib

Vb	Vinblastin
Vd	Vindesin
Vem	Vemurafenib
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
Vnr	Vinorelbin
vs	versus

2 Einleitung

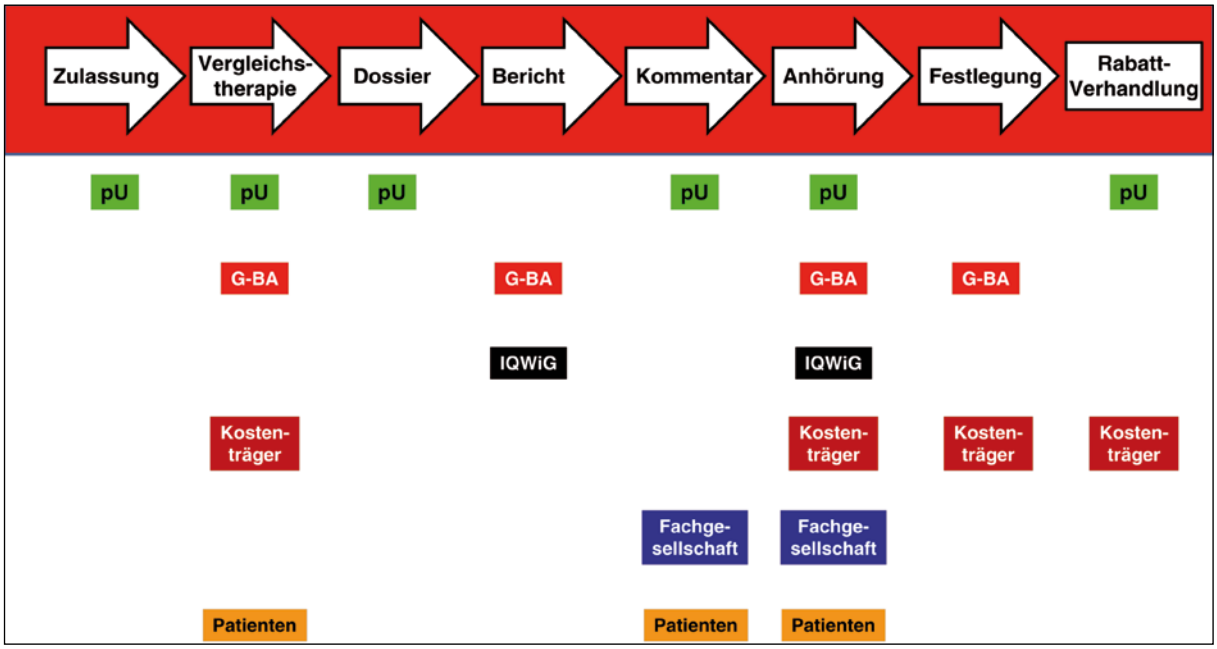
Nutzenbewertung ist ein relativ neues Verfahren im deutschen Gesundheitswesen. In die medikamentöse Therapie wurde es am 1. Januar 2011 durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführt, zunächst als Frühe Nutzenbewertung von neu zugelassenen Arzneimitteln, seit Frühjahr 2013 auch für Medikamente des Bestandsmarktes.

Die Nutzenbewertung ist in diesem Kontext ein Instrument der Kostenkontrolle. Die Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist Grundlage von Rabattverhandlungen der Krankenkassen mit den pharmazeutischen Unternehmen.

Die Bedeutung dieser Nutzenbewertung geht über das kurzfristige Ziel einer Kostenreduktion durch Senkung von Arzneimittelpreisen hinaus. Durch die Festlegung von Bewertungskriterien und -kategorien werden Standards für zukünftige klinische Studien gesetzt, indirekt wird auch Einfluss auf Behandlungsstandards genommen.

Patienten und medizinische Fachgesellschaften sind in einigen Prozessphasen eingebunden, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Graphische Darstellung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln



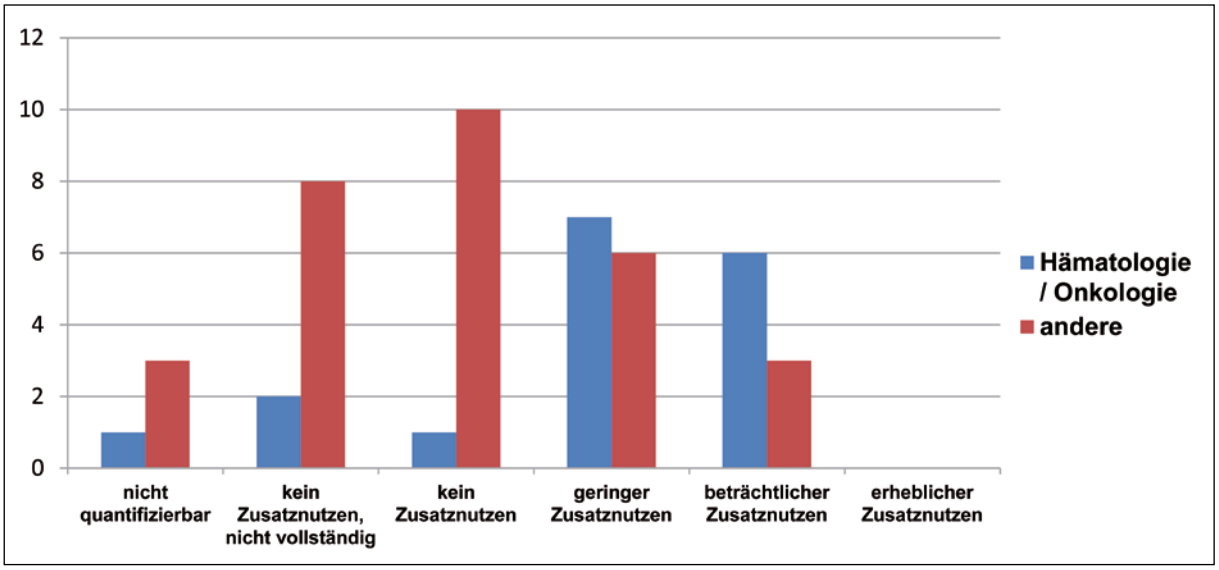
Legende: G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, pU – pharmazeutischer Unternehmer

Neben dem Engagement für die Verfügbarkeit wirksamer Präparate ist es für die medizinischen Fachgesellschaften von zentraler Bedeutung, dass der Prozess der Nutzenbewertung nicht getrennt von der Erstellung von Leitlinien und von Verfahren der Arzneimittelzulassung abläuft. Leitlinien, Zulassung und Nutzenbewertung beruhen auf Evidenz-basierter Medizin und nutzen dieselben klinischen Studien als Basis ihrer jeweiligen Entscheidungsfindung.

Im Bereich der Onkologie und Hämatologie sind in den letzten Jahren erfreulicherweise viele neue Arzneimittel entwickelt und zugelassen worden. Etwa ein Drittel der bisherigen Verfahren der Frühen

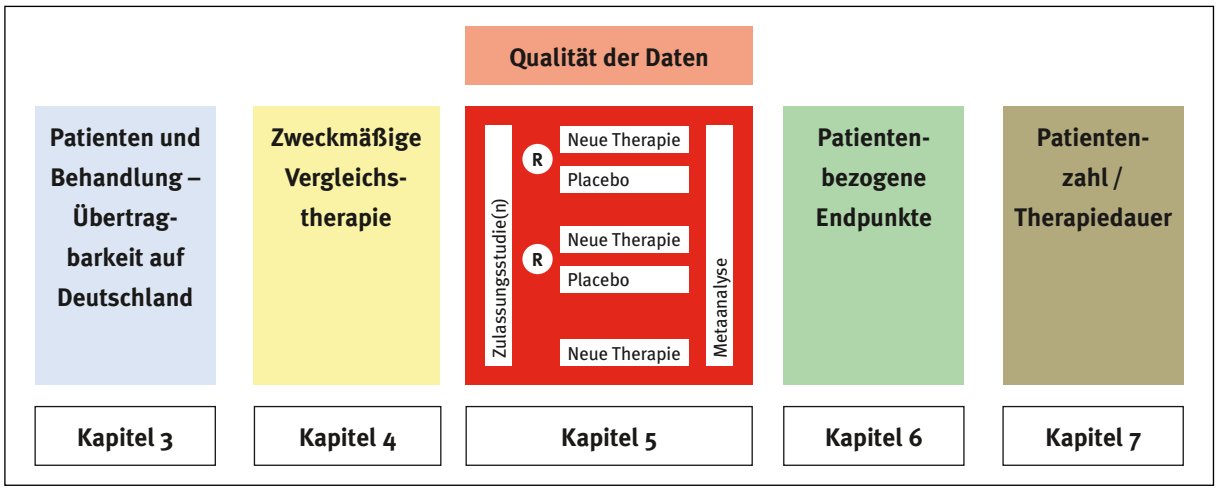
Nutzenbewertung sind diesem Fachgebiet zuzuordnen. Mehr als 50 Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie waren bereits als Experten bei der Erstellung von Berichten oder Stellungnahmen tätig. Die Ergebnisse bisheriger Festlegungen des G-BA sind in Abbildung 2 dargestellt. Sie zeigt für Arzneimittel der Hämatologie / Onkologie eine tendenziell bessere Bewertung als für Arzneimittel aus anderen Fachgebieten. Diese Tendenz ist mit dem Innovationsschub der letzten Jahre und der guten Qualität von Phase III Studien in der Hämatologie / Onkologie erklärbar. Die Graphik veranschaulicht aber auch, dass in mehreren Verfahren ein Zusatznutzen wegen unvollständiger Daten nicht feststellbar war.

Abbildung 2: Ergebnisse der Frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel (Stand Juli 2013)



Wir haben uns entschieden, ein Manual zum Umgang mit dem Verfahren der Frühen Nutzenbewertung als Grundlage zukünftiger Stellungnahmen zu erstellen. Die Inhalte einer Nutzenbewertung haben wir in fünf Kapitel unterteilt, siehe Abbildung 3. Eine Stellungnahme kann sich auf ein oder mehrere Elemente beziehen.

Abbildung 3: Elemente der Nutzenbewertung von Arzneimitteln



Am Ende des jetzigen Verfahrens der Frühen Nutzenbewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss steht eine Kategorisierung des Zusatznutzens. Diese Kategorisierung ist eine Herausforderung angesichts der Vielschichtigkeit von Krankheitsbildern und möglichen Endpunkten. Allein in der Medizinischen Onkologie hat sich das Spektrum der Therapieoptionen in den letzten Jahren erheblich erweitert, siehe Anhang Tabelle 1. Patienten-relevante Endpunkte reichen von Symptomlinderung über Krankheitsfreiheit bis zu einer längeren Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Nutzen kann sich auf mehrere Therapieziele beziehen.

Das Verfahren sollte so transparent wie möglich sein, um allen Beteiligten und Betroffenen die Chance der konstruktiven Mitarbeit zu geben. Die für uns wichtigen Fragen an ein Dossier können in einem Fragenkatalog zusammengefasst werden.

3 Patienten und Behandlung

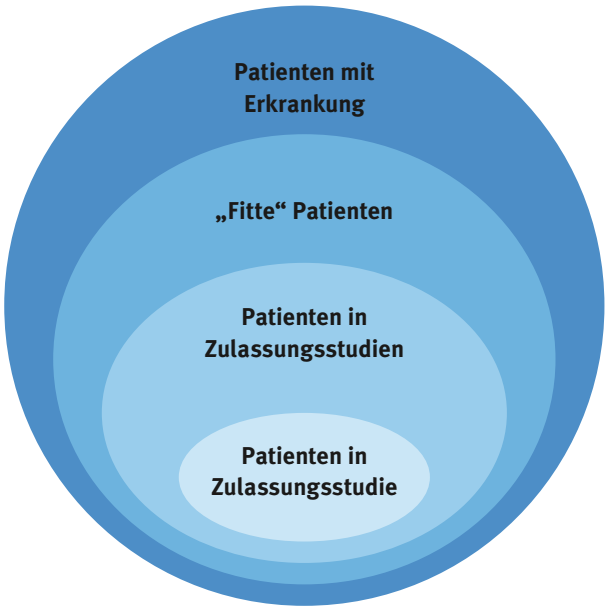
Grundlage der Nutzenbewertung sind die Zulassungsstudie(n) und ergänzende Daten. Akzeptierte Formen klinischer Studien in absteigender Wertigkeit sind

- Metaanalysen
- ≥ 2 randomisierte klinische Studien mit konkordanten Ergebnissen
- 1 randomisierte klinische Studie
- Nicht-randomisierte Interventionsstudie
- Prospektive Beobachtungsstudie
- Retrospektive Beobachtungsstudie
- Fallserien / Fallberichte

3.1 Übertragbarkeit auf Deutschland

Patienten in Zulassungsstudien sind eine Subgruppe aller Patienten mit einer bestimmten Erkrankung, siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Selektion von Patienten in Zulassungsstudien



Kritisch für die Nutzenbewertung ist, ob die Patienten der Zulassungsstudie(n) und des Dossiers in ihrer Selektion und ihrem Krankheitsverlauf mit den in Deutschland in dieser Indikation behandelten Patienten vergleichbar sind.

Einen Eindruck von der Übertragbarkeit der Studiendaten auf die hiesige Versorgungssituation vermittelt die Anzahl der beteiligten deutschen Zentren und der hier oder in benachbarten Ländern in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Die Ergebnisse einer Zulassungsstudie sind nicht oder nur eingeschränkt übertragbar, wenn belastbare Daten zu einem unterschiedlichen Verlauf der betreffenden Erkrankung zwischen der Studienpopulation und den Patienten in Deutschland vorliegen.

3.2 Aktualität

Medizin ist ein sich rasch entwickelndes Feld, sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie. Bei der Konzeption einer Zulassungsstudie, zum damaligen Zeitpunkt nach dem Stand des Wissens definierte Kriterien, können sich innerhalb der 5–15 Jahre bis zu einer Nutzenbewertung ändern. Neue Entwicklungen können Einfluss auf alle Aspekte der Behandlung haben, i. e. Selektion, Krankheitsverlauf, Therapieindikation, Diagnostik, Überwachung (Monitoring), Therapieadhärenz und supportive Therapie.

Ein Beispiel für Änderungen in der Therapieindikation sind die Studien zur Wirksamkeit direkter oraler Antikoagulanzien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. In der Zeit von der Planung der Zulassungsstudien bis zur Nutzenbewertung war ein neuer Risiko-Score eingeführt worden, der u. a. Alter anders bewertet [9, 10].

Die rasche Entwicklung der Medizin in Richtung einer Stratifizierung auf der Basis molekulargenetischer oder anderer Biomarker führt zu einer Subgruppenbildung innerhalb bisher einheitlich behandelter Krankheitsentitäten. Am deutlichsten ist das z. Zt. in der Onkologie zu sehen. Die parallele Entwicklung unterschiedlicher Strategien hat einen Einfluss auf die Differenzialtherapie, die Therapiesequenz und auf die Zahl der zu behandelnden Patienten.

Ein Beispiel für die fast zeitgleiche Entwicklung unterschiedlicher Arzneimittel fand beim Melanom statt, siehe Beispiel 1 und Abbildung 5. In der Immuntherapie wurde der monoklonale Antikörper Ipilimumab, in der gezielten Therapie der Kinaseinhibitor Vemurafenib entwickelt [154, 155, 256, 257]. Beide Medikamente wurden fast zeitgleich zugelassen. Relevant im Rahmen der Nutzenbewertung war, dass sich die Zahl der mit Ipilimumab zu behandelnden Versicherten durch die Zulassung von Vemurafenib möglicherweise um fast die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Melanom reduzierte. Gleichzeitig erhöhte sich der Zahl von Patienten, die zukünftig mit einer Sequenztherapie behandelt werden konnten. Für eine solche konsekutive Gabe von Ipilimumab und Vemurafenib lagen wiederum keine Daten vor, auch nicht zu potenziellen Nebenwirkungen.

Die kritische Frage ist, ob eine Änderung im Stand des Wissens und in der praktischen Umsetzung so substanziell ist, dass bestimmte Aspekte oder das ganze Verfahren der Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels in Frage gestellt werden.

3.3 Selektion

Die Entscheidung für die Einleitung einer medikamentösen Therapie wird von vielen Faktoren bestimmt. Dazu gehören die Art der Erkrankung, Symptomatik, Prognose und die Verfügbarkeit geeigneter Arzneimittel. Die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung kann in unterschiedlichen Staaten und Regionen variieren. Hierzu tragen der Standard des jeweiligen nationalen Gesundheitssystems, nationale Leitlinien und Therapieempfehlungen, kulturell bedingte Wertvorstellungen und die Verfügbarkeit von Alternativen bei.

Kritisch ist bei neuen Medikamenten die Art der Vorbehandlung der Studienpatienten. Ob ein neues Arzneimittel in der Erstlinientherapie oder in späteren Krankheitsstadien getestet wird, hängt von vielen Faktoren ab. Patienten mit intensiver Vorbehandlung haben das Risiko einer höheren Resistenz ihrer Erkrankung, auch gegenüber neuen Arzneimitteln.

Beispiel für einen kritischen Unterschied zwischen der Studienpopulation und der Behandlung vergleichbarer Patienten in Deutschland war das Dossier von Pixantron für die Behandlung von Patienten mit Aggressivem Non-Hodgkin Lymphom nach mindestens zwei vorherigen Therapieformen [206, 207], siehe Beispiel 2.

3.4 Krankheitsverlauf

Es gibt zahlreiche Gründe für den unterschiedlichen Verlauf einer nominell gleichen Erkrankung in den verschiedenen Regionen der Erde. Sie reichen von genetischen Ursachen über Komorbidität bis zu Unterschieden in der medizinischen Versorgung und einem anderen Krankheitsverständnis (Coping). Genetische Ursachen können die Grundkrankheit selbst oder in der Pharmakogenetik Unterschiede im Stoffwechsel von Arzneimitteln betreffen. Beispiel für einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf in ethnisch definierten Gruppen ist das Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, siehe Beispiel 3 und Tabelle 2.

3.5 Therapieindikation

Einen guten Überblick auf das Patientenkollektiv der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien geben die Ein- und Ausschlusskriterien. Sie definieren u. a. die Krankheit, das Krankheitsstadium, die Symptomatik, die Art der Vorbehandlung, aber auch das Alter und die Komorbidität. Bei der Bewertung des Zusatznutzens ist kritisch zu bewerten, ob die neue Substanz auch in Deutschland innerhalb der definierten Ein- und Ausschlusskriterien zum Einsatz kommen würde. Beispiel für die Relevanz der Definition von Einschlusskriterien ist die Frühe Nutzenbewertung von Vandetanib beim medullären Schilddrüsenkarzinom [251, 252, 253, 254], siehe Beispiel 4 und Tabelle 3.

Eine besondere Situation entsteht, wenn sich Diagnostik und / oder Therapie bei der betroffenen Krankheitsentität und in der spezifischen Behandlungsindikation während der Laufzeit der Zulassungsstudie substanziell geändert haben, siehe Kapitel 3. 2.

3.6 Diagnostik, Überwachung (Monitoring) und Therapieadhärenz

Bildgebende und laborchemische Verfahren sind bei vielen Erkrankungen entscheidend für die Festlegung der Diagnose und des Krankheitsstadiums, sowie zur Überwachung des Therapieverlaufs. In der Onkologie sind mit den RECIST-Kriterien internationale Standards für die bildgebende Diagnostik bei soliden Tumoren festgelegt und validiert, siehe auch Kapitel 6. 3. 2. Bei Studien mit neuen Medikamenten können diagnostische Verfahren zum Einsatz kommen, die die Wirksamkeit einer Substanz mit potenziell höherer Sensitivität als der bisherige Standard erfassen. Ein Beispiel aus der bildgebenden Diagnostik in der Onkologie wäre der Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET).

Zur Betreuung von Patienten gehört auch die Überwachung der Therapieadhärenz (Compliance). Therapieadhärenz beeinflusst die Prognose bei sehr unterschiedlichen Erkrankungen, z. B. bei Diabetes mellitus, HIV Infektion / AIDS, Tuberkulose, in der prophylaktischen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, bei der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern, oder der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Chronischen Myeloischen Leukämie.

Kritisch für die Nutzenbewertung ist die Therapieadhärenz in Studien, bei denen die Prognose in einem der Therapiearme in besonderem Maße von der sorgfältigen Medikamenten-Einnahme abhängt. Ein Beispiel ist die Frühe Nutzenbewertung von Apixaban in der prophylaktischen Antikoagulation von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern [9, 10]. Im Kontrollarm variierte die Rate der adäquat mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten erheblich zwischen den beteiligten Ländern, siehe Beispiel 5 mit Tabelle 4 und Tabelle 5.

3.7 Supportive Therapie

Die supportive Therapie hat erheblichen Einfluss auf Patienten-relevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Sie umfasst u. a.

- symptomatische Behandlung lebensbedrohlicher Komplikationen und belastender Krankheitszeichen, z. B. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Stimulation der Erythropoese bei Anämie
- Prophylaxe lebensbedrohlicher Komplikationen und belastender Krankheitszeichen, z. B. Einsatz von G-CSF zur Vermeidung von neutropenem Fieber, Einsatz von Knochen-modifizierenden Substanzen zur Vermeidung Skelett-bezogener Komplikationen, Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei Thrombozytopenie
- Management von Nebenwirkungen

Von besonderer Bedeutung ist der Standard der supportiven Therapie beim Vergleich einer neuen Substanz gegen Best Supportive Care (BSC), die bestmögliche supportive Therapie. Ein Beispiel für die Relevanz der supportiven Therapie ist die Frühe Nutzenbewertung von Decitabin bei der Akuten Myeloischen Leukämie, siehe Beispiel 6.

4 Vergleichstherapie

4.1 Einleitung / Hintergrund

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA zu Beginn des Verfahrens einer Frühen Nutzenbewertung festgelegt. Es sichert den nationalen Bezug des Verfahrens. Die Festlegung der Vergleichstherapie hat großen Einfluss auf die endgültige Bewertung. Die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) erstellte Rechtsverordnung (§6) zum AMNOG gibt vor [111]:

(1) Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

(2) Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

(3) Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

In den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren hat sich der Umgang mit den festgelegten Vergleichstherapien als unerwartet schwierig erwiesen. Festlegungen von Vergleichstherapien im Bereich der Hämatologie und Onkologie sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

In 9 von 13 Verfahren setzte der G-BA eine Vergleichstherapie fest, die vollständig oder für Subgruppen von der Vergleichstherapie der Zulassungsstudie(n) und dem Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) abwich. In 8 dieser 9 Verfahren kam der IQWiG Bericht zu dem Schluss, dass sich kein Anhaltspunkt / Hinweis / Beleg für einen Zusatznutzen ergab. Mangels Evidenz führt eine nicht in der Zulassungsstudie getestete Vergleichstherapie bei neuen Arzneimitteln mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Urteil ‚kein Zusatznutzen' in der IQWiG Berechnung.

4.2 Kontrollarm der Zulassungsstudie

Das Ergebnis der Therapie im Kontrollarm beeinflusst das statistische Endergebnis einer Studie in demselben Maße wie der experimentelle Arm. Aus ethischen Gründen des Patientenschutzes muss gewährleistet sein, dass Patienten im Kontrollarm die bestmögliche Therapie erhalten. Bei multizentrischen Studien ist das Design des Kontrollarms oft Gegenstand intensiver und langwieriger Diskussionen. Dahinter stehen unterschiedliche Traditionen und regional unterschiedliche Standards. Bei nicht-unabhängigen Studien muss das Risiko der bewussten Konzeption eines unterwertigen Vergleichsarms ausgeschlossen sein [233].

Eine wenig wirksame Vergleichstherapie verbessert die Chancen des neuen Medikamentes auf einen signifikanten Vorteil. Bei einer Nutzenbewertung mit festgelegten Bewertungskriterien verbessert ein relativ größerer Unterschied die Chancen auf das Überspringen der Grenzen zur jeweils nächsthöheren Bewertungskategorie.

Kritische Fragen bei der Beurteilung des Kontrollarms betreffen vor allem:

- Wahl der Medikamente
- Wahl der Dosierung und des Therapieschemas

Ein Beispiel für die hohe Relevanz auch kleiner Dosisunterschiede ist die über 20 Jahre durchgeführte Diskussion zum Einsatz von Idarubicin bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), siehe Beispiel 7. In den drei Zulassungsstudien aus dem Jahr 1992 war Idarubicin in einer Dosierung von 12 bzw. 13 mg / m² dem jeweiligen Kontrollarm mit Daunorubicin in einer Dosierung von 45 bzw. 50 mg / m² überlegen und wurde für die Therapie der AML zugelassen [27, 260, 266]. Beim später durchgeführten Vergleich von Idarubicin 10 mg / m² mit Daunorubicin 50 mg / m² zeigte sich kein Unterschied in der Überlebensrate, in der Remissionsrate sogar ein statistisch signifikanter Vorteil von Daunorubicin [176].

4.3 Abweichende Vergleichstherapie

Der G-BA hat sich in der Hämatologie und Onkologie in mehreren Verfahren entschieden, eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie als den Kontrollarm der Zulassungsstudie(n) zu wählen. Hierbei wurden auch Arzneimittel als Vergleichstherapie festgelegt, die zwar eine Zulassung in der jeweiligen Indikation hatten, aber von aktuellen nationalen oder internationalen Leitlinien nicht oder nicht mehr empfohlen werden. Eine Zusammenstellung findet sich in Tabelle 8.

Für keine der vom Kontrollarm der Zulassungsstudie abweichenden, als zweckmäßig festgelegten Arzneimittel lagen zum Zeitpunkt der Frühen Nutzenbewertung Daten von randomisierten klinischen Studien vor. Wichtiger erscheint, dass diese abweichenden Festlegungen – mit einer Ausnahme – nicht als alleiniger Standard in aktuellen nationalen oder relevanten internationalen Leitlinien empfohlen wurden. Bei Eribulin werden in nationalen Leitlinien explizit andere Medikamente empfohlen [87, 88, 269]. Bei Pixantron gibt es keine nationalen oder internationalen Empfehlungen für eine Monotherapie in der Drittlinientherapie der Patienten mit aggressiven Lymphomen. In der Realität werden andere als die vom G-BA als Vergleichstherapie festgelegten Arzneimittel oder Kombinationen von Arzneimittel eingesetzt, siehe Beispiel 8 und Tabelle 9.

Eine potenzielle Schwachstelle des Verfahrens der Frühen Nutzenbewertung besteht darin, dass wissenschaftliche Fachgesellschaften an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beteiligt sind. Auch besteht kein Zugriff auf Daten der Kostenträger über die im ambulanten Bereich tatsächlich applizierten Arzneimittel. Hier besteht das Risiko, dass die festgelegte Vergleichstherapie nicht dem Stand des Wissens und / oder nicht der gelebten Realität entspricht. Die Beteiligung der Kostenträger verstärkt das Risiko einer Einflussnahme. Die Kosten der als zweckmäßig festgelegten Vergleichstherapie haben einen Einfluss auf die späteren Rabattverhandlungen.

4.4 Orphan Drugs (Arzneimittel für seltene Leiden)

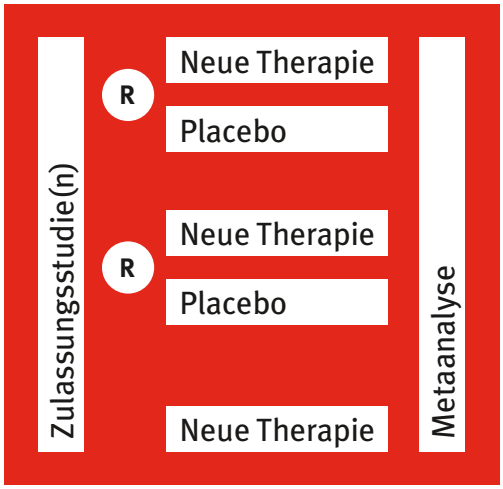
Im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V ist festgelegt, dass für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141 / 200 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Der G-BA hat seine Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung von Orphan Drugs in der Sitzung vom 15. März 2012 dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Diese Entscheidung ist pragmatisch. Sie orientiert sich an den schon vorhandenen Daten für die Zulassung und gibt diesen Informationen in dem Bewertungsverfahren eine hohe Priorität. Sie ist im Interesse der Patienten mit seltenen Erkrankungen.

Eine Schwachstelle besteht in der Erfüllung der Kriterien von seltenen Leiden. Seltene Leiden sind in der EU definiert als < 5 Erkrankte / 10.000 Einwohner. Zusätzlich wurde im AMNOG festgelegt, dass der Umsatz eines Arzneimittels für Orphan Drugs in den letzten 12 Kalendermonaten 50 Millionen Euro einschl. Umsatzsteuer nicht übersteigen darf. Mit der Berechnung der Patientenzahlen und des voraussichtlichen Umsatzes wird das IQWiG beauftragt.

Da in Deutschland bisher kein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister bestand, sind pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG bei Arzneimitteln für onkologische Erkrankungen auf Schätzungen angewiesen. Das ist besonders schwierig, wenn die Therapie für eine neue, molekulargenetisch definierte Subgruppe die Kriterien von Orphan Drugs erfüllt. Die für die Diagnosestellung erforderlichen Biomarker sind in den bisherigen Registern nicht zuverlässig erfasst.

Auch bei seltenen Erkrankungen darf die Empathie für die Betroffenen nicht zu einer unkritischen Akzeptanz des Kontrollarms im Rahmen einer Nutzenbewertung führen. Elemente des Kontrollarms der Zulassungsstudie können in wesentlichen Punkten von der Versorgung der betroffenen Patienten in Deutschland abweichen, siehe Beispiel Decitabin bei Akuter Myeloischer Leukämie, Kapitel 3.7. Es ist wichtig, im Bewertungsverfahren auch den Vergleichsarm der Zulassungsstudie von Orphan Drugs kritisch zu betrachten.

Der G-BA hat entschieden, den Auftrag zur Erstellung eines Berichts zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bei der Frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs nicht extern als Auftrag an das IQWiG zu vergeben, sondern selbst zu erstellen. Das führt zu einem unterschiedlichen Berichtswesen. Am stärksten wird der Unterschied darin deutlich, dass Berichte des G-BA regelhaft keine Zuordnung der Berechnungen in die Bewertungskategorien ‚erheblich', ‚beträchtlich' und ‚gering' enthält. Dieses Vorgehen trägt nicht zur Transparenz des Verfahrens bei.



5 Qualität der Daten

5.1 Einleitung / Hintergrund

Grundlage der Nutzenbewertung sind die Prinzipien Evidenz-basierter Medizin. Die Kriterien zur Beurteilung der Qualität klinischer Studien unterscheiden sich nicht bei Verfahren zur Erstellung von Leitlinien, für die Zulassung neuer Arzneimittel oder bei einer Nutzenbewertung. Unterschiede gibt es im weiteren Verlauf eines Verfahrens in Bezug z. B. auf die Gewichtung von Endpunkten, die Einordnung von Ergebnissen in vorgegebene Bewertungskategorien oder bei der Integration zusätzlicher Parameter.

Goldstandard in der Evidenz-basierten Medizin ist die randomisierte klinische Studie (RCT: Randomized Clinical Trial). Wünschenswert ist mehr als ein RCT zur selben Fragestellung. Aufgrund einer Heterogenität des Patientenkollektivs und anderer nicht vorgesehener Unterschiede können Studien mit identischem Design zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Aus finanziellen und logistischen Gründen ist die Durchführung von Studien mit identischem Design bei der Testung neuer Arzneimittel in der Onkologie eher zur Ausnahme als zur Regel geworden.

Metaanalysen sind ein geeignetes Instrument zur zusammenfassenden Analyse der Ergebnisse einzelner Studien zum selben Thema. Sie sind besonders geeignet bei Vorliegen mehrerer Studien mit jeweils niedriger Patientenzahl, um eine höhere statistische Aussagekraft zu erreichen. Ein Beispiel für das Potenzial dieser Analyse ist IMPACT zum Effekt adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom. Hier wurden die Daten von drei identisch konzipierten nationalen Studien aus Frankreich, Italien und Kanada zusammen ausgewertet [148].

Die Relevanz von Metaanalysen in der Onkologie zeigt sich besonders deutlich in den Arbeiten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, die mit ihren Publikationen seit 1995 weltweit einen entscheidenden Einfluss auf die Durchführung der adjuvanten Therapie bei Patienten mit Mammakarzinom haben [78, 82, 83, 84, 85]. Ein weiteres Beispiel für den Wert von Metaanalysen ist die Identifikation eines potenziell negativen Effektes von Erythropoese-stimulierenden Agenzien in der supportiven

Therapie von Tumorpatienten [247]. Voraussetzung ist eine hohe methodische Qualität, wie sie z. B. den Analysen der Cochrane Collaboration zu Grunde liegt.

Bei 14 der ersten 15 Verfahren der Frühen Nutzenbewertung zu Arzneimitteln der Hämatologie und Onkologie lagen dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers randomisierte klinische Studien zu Grunde, bei drei Verfahren jeweils zwei RCT, siehe Tabelle 10. Metaanalysen waren bisher keine Grundlage der Bewertung. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist sehr unterschiedlich, vor allem in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Erkrankung.

Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung wird das IQWiG mit der Einschätzung der Datenqualität beauftragt. Ausnahmen sind Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs), bei denen die Berichte vom G-BA erstellt werden.

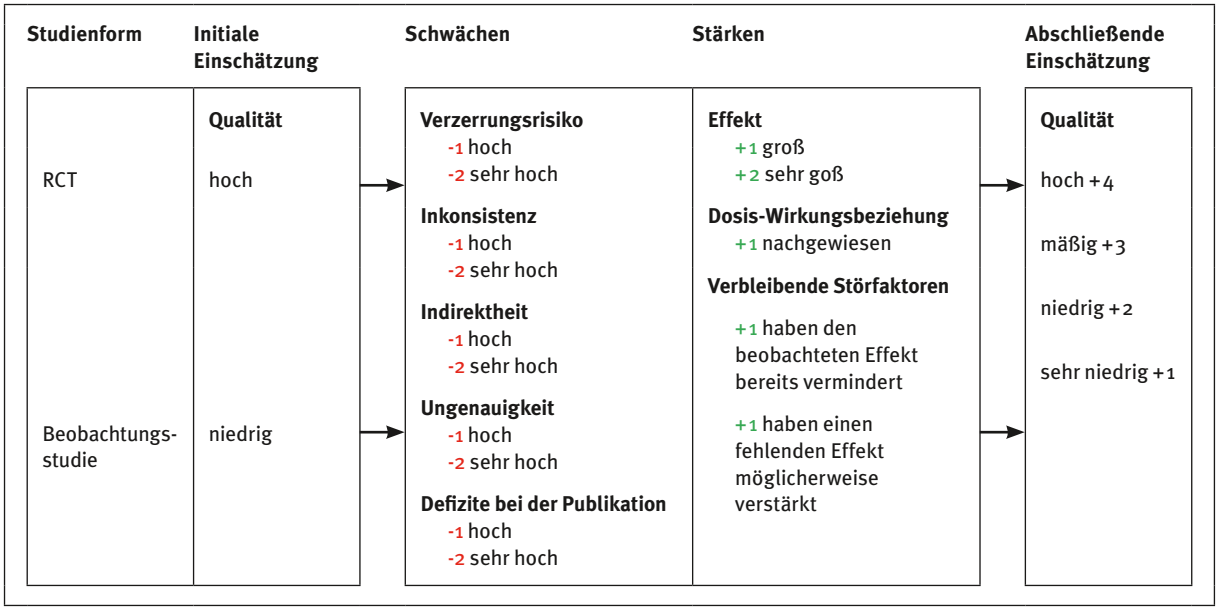
5.2 Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit klinischer Studien

5.2.1 GRADE

Eine geeignete Plattform für wissenschaftliche Fachgesellschaften zur Einschätzung der Qualität klinischer Studien ist GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Ziel von GRADE ist die Verbindung der Evidenzbeurteilung mit der Ableitung von Empfehlungen in klinischen Leitlinien. Seit 2004 hat eine internationale Expertengruppe ein umfassendes System zu den verschiedenen Inhalten der Qualitätsbeurteilung von Evidenzprofilen über die verschiedenen Aspekte der Ergebnisverzerrung bis zur Vorbereitung von Zusammenfassungen publiziert [114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128]. In seiner Gesamtheit und der konzeptionellen Stringenz bietet GRADE eine geeignete Plattform für die einheitliche Bewertung der Qualität klinischer Studien. Dieses System bietet sich besonders bei Themen an, in denen dieselben Studien Grundlage von Empfehlungen im Rahmen von Leitlinien als auch Grundlage einer Nutzenbewertung sind. GRADE orientiert sich in seiner Systematik an der klinischen Relevanz. Endpunkte werden auf einer Likert-Skala als sehr wichtig, wichtig und nicht wichtig bewertet. Innerhalb dieser Festlegung wird die Güte der Evidenz beurteilt.

Die relevanten Kategorien, Parameter und ihre Zuordnung für einen Gesamt-Score sind in Abbildung 6 zusammengefasst.

Abbildung 6: Zusammenfassung der Kriterien von GRADE für die Einschätzung der Qualität klinischer Studien [116]



Das GRADE-System schlägt vor, randomisierte klinische Studien als hochqualitativ, Beobachtungsstudien grundsätzlich als niedrigqualitativ anzusetzen. Durch Erfüllung weiterer formaler Kriterien kann eine Beobachtungsstudie in der endgültigen Einschätzung höher, eine randomisierte klinische Studie in ihrem Wert niedriger bewertet werden.

Zur Entwicklung eines Gesamt-Scores wird vorgeschlagen, randomisierten klinischen Studien einen Ausgangswert von +4, Beobachtungsstudien einen Ausgangswert von +2 zu geben [116]. Schwächen werden mit dem Abzug von 1 (z. B. bei hohem Verzerrungsrisiko) oder von 2 Punkten (z. B. bei sehr hohem Verzerrungsrisiko) bewertet. Entsprechend werden Stärken, mit zusätzlichen Punkten bewertet, z. B. beim Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung in Beobachtungsstudien.

5.2.2 Methodik des IQWiG

Das IQWiG hat eine eigene Methodik und Begrifflichkeit entwickelt und in Methodikpapieren publiziert [149, 150], z. T. auch im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung erarbeitet [246]. Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit sind in Tabelle A, Kriterien zur Operationalisierung von Begriffen der Aussagesicherheit in Tabelle B zusammengefasst.

Tabelle A: Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit bei Einzelstudien [149]

Ergebnissicherheit	Studienform	Verzerrungspotenzial
hoch	randomisierte klinische Studie	gering
mäßig	randomisierte klinische Studie	hoch
gering	nicht randomisierte vergleichende Studie	

Tabelle B: Kriterien zur Operationalisierung von Begriffen der Aussagesicherheit bei einzelnen oder multiplen Studien [149]

	Anforderung		
Aussage	**Anzahl der Studien**	**Ergebnissicherheit**	**Effekt**
Beleg	≥ 2	mehrheitlich hoch	gleichgerichtet
Hinweis	≥ 2	mehrheitlich mäßig	gleichgerichtet
	1	hoch	statistisch signifikant
Anhaltspunkt	≥ 2	mehrheitlich gering	gleichgerichtet
	1	mäßig	statistisch signifikant

Wie schwierig die Umsetzung dieser Operationalisierung im jetzigen Verfahren der Frühen Nutzenbewertung ist, zeigen die Diskrepanzen zwischen den Bewertungen der pharmazeutischen Unternehmer, des IQWiG und des G-BA, siehe Tabelle 11. Sie betreffen sowohl die Festlegung der Aussage- als auch der Ergebnissicherheit.

Die Aussagesicherheit ist ein wichtiges Element bei Leitlinien und Therapieempfehlungen. In den derzeitigen Verfahren der Frühen Nutzenbewertung wird die Aussagesicherheit seitens der Kostenträger auch als ein Element der Preisgestaltung in den abschließenden Rabattverhandlungen benutzt. Die Basis für ein derartiges Vorgehen erscheint uns schmal. Sie berücksichtigt nicht ausreichend die Heterogenität der Therapieindikationen und der Studienbedingungen. Nach der Publikation der ersten Studie zur Wirksamkeit von Imatinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie war der Vorteil gegenüber der bisherigen Therapie so eindeutig, dass bestätigende Studien nicht mehr durchgeführt werden konnten [194]. Ein sehr aktuelles Beispiel ist der Einsatz von Pertuzumab in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab und Docetaxel in der Erstlinientherapie bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom [22, 243]. Die mediane Überlebenszeit der neuen Kombinationstherapie ist dem Kontrollarm in dieser singulären Studie statistisch hoch signifikant und klinisch relevant überlegen, trotz Crossover vom Kontrollarm in den Verumarm. Auch hier erscheinen weitere, bestätigende Studien bei aufgeklärten Patienten schwer durchführbar.

5.2.3 Vorgehen der Fachgesellschaft

Eine Schwäche von GRADE, und von anderen ähnlichen Ansätzen, ist das Fehlen einer validierten Gewichtung der verschiedenen Kriterien untereinander. Diese Kritik trifft auch die initiale Punktezuteilung und die schematische Bewertung von Stärken bzw. Schwächen mit jeweils einem bzw. zwei Punkten zu.

Die Methodik des IQWiG ist ebenfalls nicht unumstritten. Die aktuellen Ergänzungen geben weiterhin Anlass zu Kritik [151], sowohl an der Methodik und den Rahmenbedingungen [152], als auch am Fehlen von Präzisierungen z. B. der Patienten-relevanten Endpunkte [153].

Angesichts der Heterogenität der Arzneimittel, der Therapieindikationen, der Endpunkte und der Ansätze zur Einschätzung von Evidenz halten wir es aktuell für sinnvoll, die Stärken und Schwächen der jeweiligen Studie(n) transparent darzustellen und sich nicht ausschließlich vom administrativen Ziel einer finalen Kategorisierung von Nutzen leiten zu lassen.

5.3 Einschätzung der Qualität klinischer Studien

5.3.1 Qualität der Studienform

Die Formen klinischer Studien sind in Kapitel 3 bereits dargestellt. Aus Sicht der Fachgesellschaft ist zunächst die Frage zu beantworten, ob die vorgelegte Studienform angemessen ist. Bei häufigen Erkrankungen wird die angemessene Studienform eine randomisierte klinische Studie sein. Bei seltenen Krankheiten oder Therapieindikationen wird das Vorgehen anders aussehen. Ein Beispiel ist die allogene Stammzelltransplantation bei Patienten im zweiten Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms. Die Gruppe der betroffenen Patienten in Deutschland wird auf 15 – 20 / Jahr geschätzt. In dieser Situation ist eine Beobachtungsstudie angemessen. Eine randomisierte klinische Studie ist technisch vielleicht möglich. Sie wäre aber mit einer sehr langen Rekrutierungszeit verbunden und würde aus ethischen Gründen ein Crossover erfordern. Einen solchen Aufwand würden wir für nicht akzeptabel halten. Im Unterschied dazu ist die Prüfung eines neuen Arzneimittels in der Erstlinientherapie eines häufigen, metastasierten Tumors auch in einer zweiten randomisierten klinischen Studie in der Mehrzahl der Indikationen möglich, zu Ausnahmen siehe Kapitel 5.2.2.

5.3.2 Mängel in Studiendesign und Studiendurchführung

Mängel in Studiendesign und Studiendurchführungen können zu Verzerrungen (Bias) führen. Je nach Art und Schwere der Mängel führen sie zu einer Herabstufung der Qualität der Studie oder zu grundsätzlichen Zweifeln am Endergebnis. Kritische Defizite werden im Folgenden kurz dargestellt.

5.3.2.1 Fehlende Maskierung bei der Randomisierung

Fehlende Maskierung (Allocation Concealment) [117] bedeutet, dass Verum und Placebo für das betreuende Personal unterscheidbar sind. Eine solche fehlende Maskierung kann beim betreuenden Personal zu einer Selektion von Patienten für Verum oder Placebo führen und damit den ganzen Effekt der Verblindung aufheben.

Die fehlende Maskierung bei der Randomisierung wirkt sich insbesondere bei Studien mit subjektiven Studienendpunkten aus. In einer Auswertung von 146 Metaanalysen lag das Quotenverhältnis (Odds Ratio) bei Studien mit subjektiven Endpunkten mit 0,69 (0,59 – 0,82) deutlich niedriger und hatte damit einen signifikanten Einfluss auf die Effektstärke. Bei Studien mit objektiven Studienendpunkten lag das Quotenverhältnis bei 0,91 (0,80 – 1,03) [268].

5.3.2.2 Fehlende Verblindung

Verblindung betrifft die verschiedenen Ebenen der Studiendurchführung [117]. Dies umfasst

- Studienteilnehmer
- pharmazeutischer Unternehmer oder anderer Sponsoren
- Mitglieder des betreuenden Personals
- Studienmonitore bei der Erfassung der Daten
- Dokumentare der Endpunkte
- Statistiker bei der Auswertung

In einer Auswertung von 67 Studien zur Antikoagulation bei Tumorpatienten zeigte sich, dass es erhebliche Probleme bei der adäquaten Verblindung von Studienteilnehmern, des betreuenden Personals und der Studienmonitore gab [214]. Am relativ zuverlässigsten funktionierte die Verblindung auf der Ebene der statistischen Auswertung, siehe Tabelle 12.

Bei Placebo-kontrollierten Studien ist eine Verblindung der Studienmedikation heute fast immer möglich, kann aber mit einem zusätzlichen logistischen und finanziellen Aufwand verbunden sein. Eine Verblindung ist nicht möglich, wenn sehr unterschiedliche Behandlungsformen angewandt werden, z. B. bei der Randomisierung von Prostatektomie versus Bestrahlung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Ein aktuelles Beispiel im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung war Ruxolitinib bei Patienten mit Myelofibrose. Im Kontrollarm war die Bestrahlung der Milz als eine von mehreren Therapieformen zugelassen, je nach Entscheidung der behandelnden Ärzte. In einem solchen Studiendesign ist die Scheinbestrahlung einer gleichen Zahl von Verum-Patienten nicht durchführbar [222, 223].

Auch bei der Verblindung wirken sich Defizite insbesondere bei Studien mit subjektiven Studienendpunkten aus. In der oben schon erwähnten Auswertung von 146 Metaanalysen lag das Quotenverhältnis (Odds Ratio) bei Studien mit subjektiven Endpunkten und fehlender Verblindung mit 0,75 (0,61 – 0,93) deutlich niedriger und hatte damit einen signifikanten Einfluss auf die Effektstärke. Bei Studien mit objektiven Studienendpunkten lag das Quotenverhältnis bei 1,01 (0,92 – 1,10) und hatte damit keinen Einfluss auf das Endergebnis [268].

Die fehlende Verblindung im Kontroll-Arm nach einem Crossover kann auch als Verzerrung angesehen werden. Bei den Endpunkten Gesamtüberleben oder krankheits- bzw. progressionsfreies Überleben hat Crossover einen erheblichen Einfluss auf die Effektstärke. Der Umgang mit Crossover wird im Kapitel 6. 2. 5 dargestellt.

5.3.2.3 Intention-to-treat-Auswertung

Die Intention-to-treat-Auswertung ist Standard in randomisierten klinischen Studien. Sie hat das Ziel, Aussagen über den Wert der Studienintervention in dem gesamten Kollektiv der untersuchten Patienten zu erhalten. In der Intention-to-treat-Auswertung werden alle Patienten in den randomisiert zugeteilten Gruppen ausgewertet, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhielten [231], abgebrochen haben oder Crossover stattfand. Eine Alternative ist die Per-Protokoll-Auswertung. Sie gibt Einblicke in den tatsächlichen Verlauf der Erkrankung unter der jeweiligen Intervention. Die Reduktion einer Auswertung auf die Per-Protokoll behandelten Patienten kann zu einer erheblichen Verzerrung führen. In einer Auswertung von 74 zwischen 2001 und 2003 publizierten Studien wurden Differenzen zwischen Ergebnissen der Intention-to-treat und den Ergebnissen der Per-Protokoll Analysen verglichen. Die Quotienten schwankten zwischen 0,39 und 2,53, waren unvorhersehbar und rechnerisch nicht korrigierbar [210].

5.3.2.4 Unvollständiges Dossier

Ein unvollständiges Dossier kann zu einer Verzerrung der Berechnung und auch der Bewertung von Ergebnissen führen. Ein Beispiel ist die Diskussion über den Nutzen von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, siehe Beispiel 9 und Tabelle 11 [61, 62, 63]. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthielt nur wenige Daten zum Einfluss des Medikamentes auf die Symptomatik der Erkrankung und auf die Lebensqualität der Patienten. Die Experten

kannten diese Daten, nachdem sie zwischenzeitlich auf einem internationalen Kongress präsentiert worden waren. Nach der Anhörung wurde ein Addendum zum IQWiG-Bericht erstellt.

Ein ähnliches Vorgehen wurde bei Fidaxomicin in der Therapie von Patienten mit *Clostridium difficile*-Infektionen gewählt [94, 96]. Das Verfahren der Nutzenbewertung beinhaltete leichte, schwere und rekurrente Infektionen. Im Stellungnahmeverfahren und bei der Anhörung wurde deutlich, dass eine Fokussierung auf Patienten mit schweren und rekurrenten Infektionen sinnvoll ist. Separate Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten für diese Subpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht und führten zu einem Addendum des IQWiG Berichtes [95], siehe auch Tabelle 11.

5.3.2.5 Selektive Darstellung von Daten

Der Einfluss einer selektiven Publikation von Daten klinischer Studien (Selective Outcome Reporting) ist in den letzten Jahren intensiv thematisiert worden [49, 118, 161, 177, 255]. In Deutschland hat sich insbesondere die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKDAE) mit diesem Thema beschäftigt [13].

Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung betrifft das seitens einer Fachgesellschaft vor allem die Einbeziehung zusätzlich bekannter und verfügbarer Informationen, die in einem Dossier nicht präsentiert wurden. Das kann auch außerhalb der Zulassungsstudie(n) erhobene Daten betreffen, deren Kenntnis einen Einfluss auf die Nutzenbewertung hat.

Ein weiteres Qualitätsmerkmal klinischer Studien ist die Publikation in einem Peer-Review-Journal, siehe Kapitel 5.3.2.11.

5.3.2.6 Vorzeitiger Studienabbruch bei Hinweis auf Überlegenheit

Ein vorzeitiger Studienabbruch bei Erreichen von im Studienkonzept festgelegten Endpunkten ist eine Gratwanderung. Die Fortsetzung einer Studie bei klarer Überlegenheit des experimentellen Armes darf nicht zur schlechteren Behandlung von Patienten im Kontrollarm führen. Insbesondere bei Studien für Patienten mit kurzer Lebenserwartung und geplantem Crossover kann der verspätete Abbruch Patienten im Kontrollarm schaden.

Andererseits besteht bei der Auswertung von Studien, die frühzeitig aufgrund einer Überlegenheit des experimentellen Arms geschlossen werden, das Risiko einer Überschätzung des Behandlungseffektes [117, 182, 208]. Berechnungen zeigen, dass eine frühzeitige Beendigung mit < 500 Ereignissen zu einer Verzerrung führt. Der Vergleich der Ergebnisse frühzeitig beendeter Studien versus den „wahren" Ergebnissen nicht frühzeitig beendeter Studien ergibt einen Relatives-Risiko-Quotienten von 0,71 [23].

Bei bisherigen Verfahren betraf dies den Effekt von Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, siehe Beispiel 5 und Tabelle 4. Für Apixaban war neben der Studie zum Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten zusätzlich eine Studie bei Patienten initiiert worden, die nicht für die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet waren [57]. Der Vergleichsarm enthielt ASS. Diese Studie wurde frühzeitig abgebrochen, nachdem sich nach 104 Ereignissen ein Vorteil für den Apixaban-Arm abzeichnete. Nach weiteren 3 Monaten und insgesamt 164 Ereignissen wurde die Studie auf Empfehlung des Data and Safety Monitoring Committee abgebrochen. Der Relatives-Risiko-Quotient für die

Verminderung von schweren Komplikationen des Vorhofflimmerns lag zum Zeitpunkt der Publikation bei 0,45 und hätte damit nach der vom IQWiG angewandten Methodik die Berechnungskategorie für einen erheblichen Zusatznutzen erreicht.

Neben den methodischen Regeln ist hier ärztlicher Sachverstand zur Einschätzung der Krankheitssituation gefragt.

5.3.2.7 Ungenauigkeit

Im Rahmen des GRADE-Systems wird vorgeschlagen, bei Einschätzungen der Ungenauigkeit (Imprecision) von Endergebnissen mit Konfidenzintervallen von 95 % zu arbeiten [119]. Dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 95 %, dass das wahre Ergebnis in dem vorgegebenen Bereich liegt. Das IQWiG hat in seinem Methodenreport denselben Wert angenommen [149, 150].

Bei Bewertung von diesbezüglichen Berechnungen ist zu berücksichtigen, dass die Breite der Konfidenzintervalle von der Anzahl der Studienpatienten abhängt. Eine Verkleinerung der Studienpatientenpopulation durch Subgruppenbildungen führt zu einer Verbreitung der Konfidenzintervalle und zur Erhöhung der Ungenauigkeit.

In Verfahren der Frühen Nutzenbewertung hat die Forderung nach Subgruppenbildung durch von der Zulassungsstudie abweichende Vergleichstherapien oder aufgrund von Heterogenitäten wiederholt dazu geführt, dass in den Berichten kein Zusatznutzen feststellbar war [2, 3, 43, 44, 87, 88], siehe auch Kapitel 5.3.2.9.

5.3.2.8 Heterogenität – Vergleich von Subgruppen innerhalb einer Studie

Patientengruppen sind heterogen. Der Umgang mit dieser Heterogenität ist eine konstante Quelle der Diskussion, auch an der Schnittstelle von wissenschaftlichem Erkenntnisstreben und Versorgungsrealität [11, 196].

In der Mehrzahl großer randomisierter klinischer Studien werden Parameter, die aufgrund bisheriger Erkenntnisse einen Einfluss auf das Endergebnis haben können, *a priori* als Stratifikationsmerkmal für die Randomisierung genutzt. Fortschritte in der Identifikation von Biomarkern, parallel zum Verlauf der Studie oder zu einem späteren Zeitpunkt, können aber auch zur Subgruppenbildung *a posteriori* führen. Ein aktuelles Beispiel ist die Entdeckung der Relevanz des *KRAS* Mutationsstatus für die Wirksamkeit der Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab beim metastasierten kolorektalen Karzinom. Die retrospektive Analyse des asservierten Tumormaterials in zwei großen randomisierten Cetuximab-Studien führte zur Änderung der Zulassung mit Beschränkung der Indikation auf Patienten mit *KRAS*-Wildtyp [29]. Ähnliche Daten liegen zu Panitumumab vor. Mutationen sind prädiktiv für Nicht-Nutzen [77].

In Verfahren der Nutzenbewertung werden von Seiten der Methodiker statistische Tests zur Erfassung von Heterogenität innerhalb von Studien- bzw. Dossierdaten eingesetzt. Häufiger Parameter ist das Alter mit Vergleich der Effektstärke bei Patienten unter- und oberhalb eines bestimmten Wertes, z. B. 65 Jahre.

Die Analyse von Subgruppen ist relevant für das Verstehen von Studienergebnissen, auch zur Generierung von Fragestellungen für weitere wissenschaftliche Arbeiten. Im Rahmen der Nutzenbewertung sind solche Subgruppenanalysen kritisch zu sehen. Einschränkungen sind:

- Subgruppenbildende Merkmale können arbiträr sein.
- Subgruppenanalyse erreichen keine ausreichende Stichprobengröße
- Mit zunehmender Zahl von Subgruppenanalysen steigt die Wahrscheinlichkeit, dass irgendein signifikantes Ergebnis erreicht wird, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.

Ein Beispiel für medizinisch nicht sinnvolle Subgruppenbildung war die Berechnung unterschiedlichen Nutzens für Patienten < 65 und ≥ 65 Jahre bei der Nutzenbewertung von Apixaban mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, siehe Beispiel 5. Zeitlich überlappend mit der Studie war in der Risikozuordnung eine Änderung vorgenommen worden. In der Studie war der $CHADS_2$ Score verwendet worden, zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung war der CHA_2DS_2-VASc-Score gültig. In diesem Score ist Alter < 65 oder ≥ 65 Jahre ein integraler Faktor.

Ein anderes Beispiel für Schwierigkeiten beim Umgang mit Subgruppen war eine Berechnung unterschiedlichen Nutzens für Patienten < 65 oder ≥ 65 Jahre im Wiederantrag von Vandetanib [253, 254]. Die Feststellung einer Heterogenität zwischen den Altersgruppen beruhte im Vergleichsarm auf einer Subgruppe von 12 Patienten.

Sehr grundsätzlich ist in Deutschland zu beachten, ob der Ansatz der Berechnung eines anderen Nutzens für ältere Patienten nicht als Altersdiskriminierung zu bewerten ist. Entscheidend für Therapieentscheidungen ist das biologische und nicht das kalendarische Alter [166].

5.3.2.9 Inkonsistenz und Heterogenität – Vergleich von Ergebnissen mehrerer Studien

Inkonsistenz der Ergebnisse unterschiedlicher Studien ist eines der Kriterien, um eine primär hochwertige Metaanalyse oder die zusammengefasste Bewertung mehrerer vergleichbarer Einzelstudien in ihrer Qualität herabzustufen, siehe Abbildung 6 [120]. Geeignete statistische Tests zeigen Inkonsistenzen an, z. B. bei geringer oder fehlender Überlappung von Konfidenzintervallen.

Aufgabe der medizinischen Fachgesellschaften ist die Überprüfung der Plausibilität dieser Inkonsistenzen. Zunächst ist zu schauen, welche Parameter verglichen wurden. Aufgrund unterschiedlicher Ausgangsbedingungen können die Absolutes-Risiko-Quotienten in Subgruppenanalysen klinischer Studien stark variieren. Die Relatives-Risiko-Quotienten sind dagegen recht nahe beieinander [70, 109, 230]. Als Grundlage zur Identifikation von Inkonsistenzen werden in der Regel Relatives Risiko, Hazard Ratio oder Odds Ratio verwendet [120].

Medizinische Ursachen für Inkonsistenzen zwischen Studien können z. B. sein:

- unterschiedliche Schwere der Erkrankung
- Unterschiede der Studienintervention
  - Dosierung, Applikationsschema
  - Kointerventionen
- Dauer der Nachbeobachtung
- Studienqualität
  - höheres bzw. niedrigeres Verzerrungsrisiko

5.3.2.10 Indirekte Evidenz

Indirekte Evidenz beschreibt die Einschätzung des Wertes von Interventionen, die nicht in einem direkten Vergleich untersucht wurden. Die GRADE-Gruppe sieht in der Bewertung von Daten auf der Basis indirekter Evidenz einen substanziellen Qualitätsverlust, der sich beim Score in einer Herabstufung um 1–2 Punkte auswirkt, siehe Abbildung 6.

In unserem Vorgehen zur Nutzenbewertung haben wir eine etwas andere, als die von der GRADE-Gruppe für die Entwicklung von Leitlinien verwendete Systematik gewählt. Die von der GRADE-Gruppe vorgeschlagenen vier Formen indirekter Evidenz werden im folgenden Kontext diskutiert:

- Unterschiede zwischen der Studienpopulation und der Versorgungsrealität, siehe Kapitel 3.1
- Probleme in der Vergleichbarkeit von Studiendaten aufgrund von Unterschieden der Studienbedingungen, siehe Kapitel 3
- Unterschiede bei den Endpunkten, z. B. bei Verwendung von Surrogatparametern, siehe Kapitel 6.3.8
- Indirekte Vergleiche unterschiedlicher Arzneimittel gegen denselben Komparator, siehe folgenden Text

Die Notwendigkeit der Bewertung von Arzneimitteln, die in derselben Therapieindikation gegen denselben Komparator aber nicht direkt miteinander verglichen wurden, ist häufig. Hintergrund ist die (fast) zeitgleiche Entwicklung neuer Arzneimittel aus derselben oder einer ähnlichen Substanzklasse durch konkurrierende pharmazeutische Unternehmer. Alle drei neuen oralen Antikoagulanzien wurden in der Prophylaxe von Komplikationen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern gegen Vitamin-K-Antagonisten getestet, siehe Tabelle 4. Aus bisherigen Erfahrungen ist aber zu erwarten, dass 5–10 Jahre bis zur Publikation von Daten aus Studien mit direktem Vergleich vorliegen werden. Zwischenzeitlich bleibt für Leitlinien, aber auch für die Nutzenbewertung, nur der Rekurs auf den indirekten Vergleich. Aus medizinischer Sicht ist besonders auf Vergleichbarkeit folgender Studienbedingungen zu achten, siehe auch Kapitel 3.1:

1. Selektion der Patienten
2. Diagnostik, Überwachung (Monitoring) und Therapieadhärenz
3. Supportive Therapie

5.3.2.11 Publikation in einem Peer-Review-Journal

Ein weiteres Qualitätsmerkmal klinischer Studien ist die Publikation in einem Peer-Review-Journal. Die kritische Durchsicht des Manuskriptes durch Experten (Peer Review) ist ein wirksames Instrument zur Überprüfung der Validität und der Vollständigkeit von Daten. Die öffentliche Kommentierung, z. B. durch ein Editorial, erleichtert die Einordnung neuer Erkenntnisse in den Stand des Wissens. Die ergänzende Diskussion, z. B. durch Leserbriefe, erweitert die Wissensbasis durch kritische Anmerkungen und / oder durch Kommunikation weiterer Erfahrungen mit dem neuen Arzneimittel.

6 Endpunkte

Die Festlegung und Bewertung von Patienten-relevanten Endpunkten ist zentrales Thema einer Nutzenbewertung. Endpunkte klinischer Studien können in der Nutzenbewertung als solche, aber potenziell auch als Surrogatparameter für einen anderen, als höherwertig eingestuften Endpunkt verwendet werden.

6.1 Einleitung

Höchstes Ziel bei der Behandlung von Krankheiten ist eine Heilung ohne negative Folgen. Voraussetzungen sind die Elimination der Krankheitsursache und die Verhinderung eines Rezidivs unter Einsatz nebenwirkungsarmer- oder freier Therapiestrategien. Bei vielen onkologischen Erkrankungen ist dieses Ziel heute erreichbar, bei vielen erworbenen hämatologischen Erkrankungen ebenfalls. Einen Überblick über den Einsatz der medikamentösen Therapie in kurativer Intention gibt Tabelle 1. Arzneimittel können hier allein, in Kombination mit Bestrahlung, adjuvant oder neoadjuvant (primär), eingesetzt werden.

Falls eine kurative Therapie nicht möglich oder aufgrund eingreifender Nebenwirkungen in der individuellen Situation des Patienten nicht indiziert ist, ist die Zielsetzung palliativ. Bei fast allen malignen Erkrankungen sind Arzneimittel in dieser Indikation zugelassen und werden in aktuellen Leitlinien empfohlen, siehe Tabelle 1.

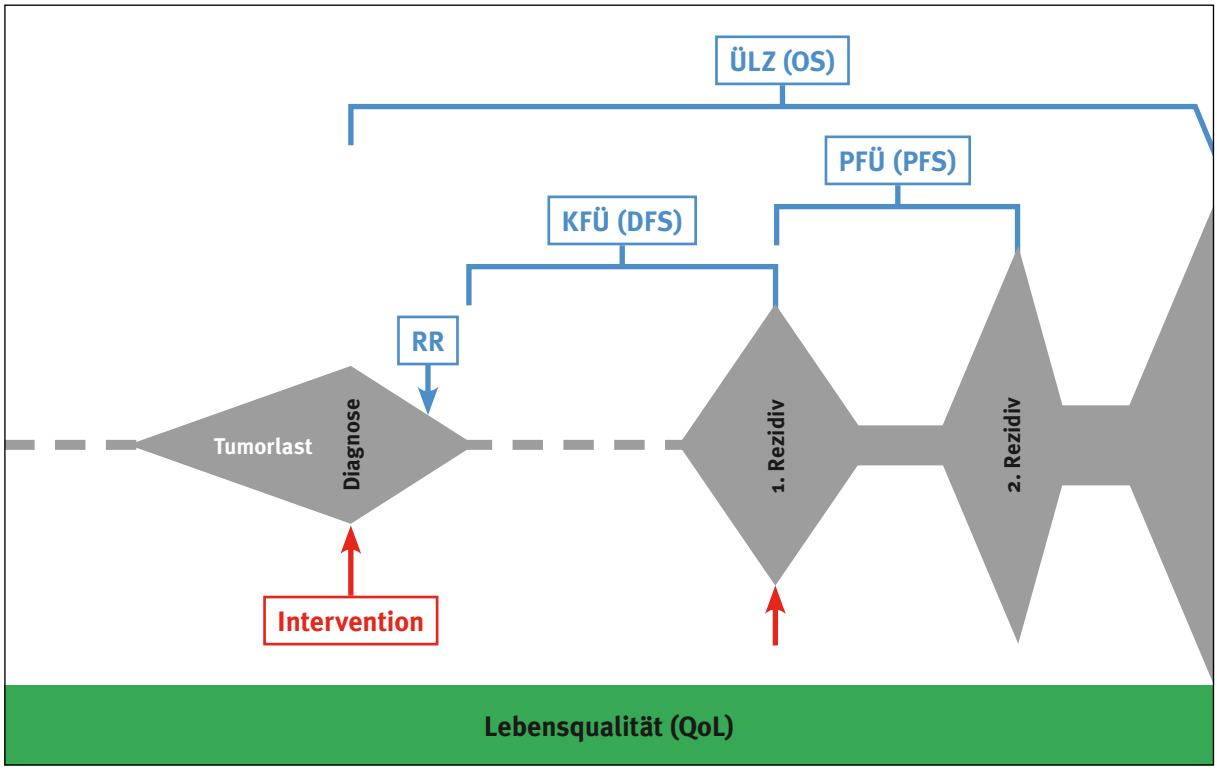
In der Anwendung wird der Erfolg einer medikamentösen Therapie immer individuell beurteilt. Für klinische Studien ist die Definition einheitlicher Endpunkte erforderlich. Sie sind die Basis für die Bewertung des Nutzens einer Intervention, für die Empfehlung in Leitlinien, für die Zulassung einer Substanz als Arzneimittel oder für eine Nutzenbewertung.

Patienten-relevante Endpunkte orientieren sich an den drei zentralen inhaltlichen Begriffen

- Mortalität / Letalität
- Morbidität
- Lebensqualität

Abbildung 7 gibt einen graphischen Überblick über häufig verwandte Endpunkte und Begriffe in Korrelation zum zeitlichen Verlauf einer malignen Erkrankung.

Abbildung 7: Endpunkte klinischer Studien



Intervention – Bezeichnung für zu untersuchende Therapiemaßnahme; Messparameter: KFÜ (DFS) – Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival), Lebensqualität (LQ, Quality of Life), PFÜ (PFS) – Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), RR – Remissionsrate (Remission Rate), ÜL – Überleben (Overall Survival);

Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung §2 Abs. 3AM-NutzenV vom 28.12.2012 (BGVI.I S 2324) [12] gibt vor: „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität."

Für die Onkologie und Hämatologie lässt sich auf der Basis von in jüngerer Zeit abgeschlossenen bzw. aktiven Studien und von Erfahrungen mit der Zulassung neuer Arzneimittel durch die European Medicine Agencies eine Reihe von möglichen Endpunkten für die Frühe Nutzenbewertung identifizieren, siehe Tabelle C.

Tabelle C: Endpunkte einer Nutzenbewertung

Parameter	Potenzieller Endpunkt	Potenzieller Surrogat-parameter für Überleben
Überleben	X	
Krankheitsfreies Überleben	X	X
Progressionsfreies Überleben	X	X
Remission	X	X
Rezidiv	X	

Parameter	Potenzieller Endpunkt	Potenzieller Surrogat-parameter für Überleben
Symptomatik	X	
Zeit bis zum Auftreten von Symptomen	X	
Vermeidung von Erkrankung/Komplikationen	X	
Nebenwirkungen	X	
Lebensqualität	X	

6.2 Mortalität / Letalität

Mortalität ist definiert als Anzahl der Todesfälle im Verhältnis zur Bevölkerung. Sie wird durch Sterbeziffern oder Sterberaten ausgedrückt.

Die Sterberate ist ein methodisch gut erfassbarer Endpunkt. Mortalität ist im Deutschen definiert als die Sterberate innerhalb der Bevölkerung, die Letalität als Sterberate innerhalb einer bestimmten Gruppe, z. B. einer Patienten- oder Studienpopulation. Die Letalitätsrate berechnet sich aus der Zahl der Sterbefälle (in einem bestimmten Zeitraum), geteilt durch die mittlere Größe des Bestandes an Erkrankten im gleichen Zeitraum [219].

Der deutsche Begriff der Letalität entspricht im englischen der ‚Mortality Rate'. Die Ähnlichkeit der Wörter ‚Mortality' und ‚Mortalität' führt dazu, dass auch in deutschen HTA-Dokumenten häufig statt des Begriffs der Letalität fälschlicherweise das Wort Mortalität benutzt wird.

Die Bestimmung der tumorspezifischen Sterblichkeit ergibt ein genaueres Bild von der Wirksamkeit der jeweiligen Intervention. Tumorspezifische Sterblichkeit wird bestimmt bei allen Formen der Krebsfrüherkennung, z. B. beim Mammographie-Screening für Brustkrebs oder niedrig-zeiliges CT bei Lungenkrebs [189].

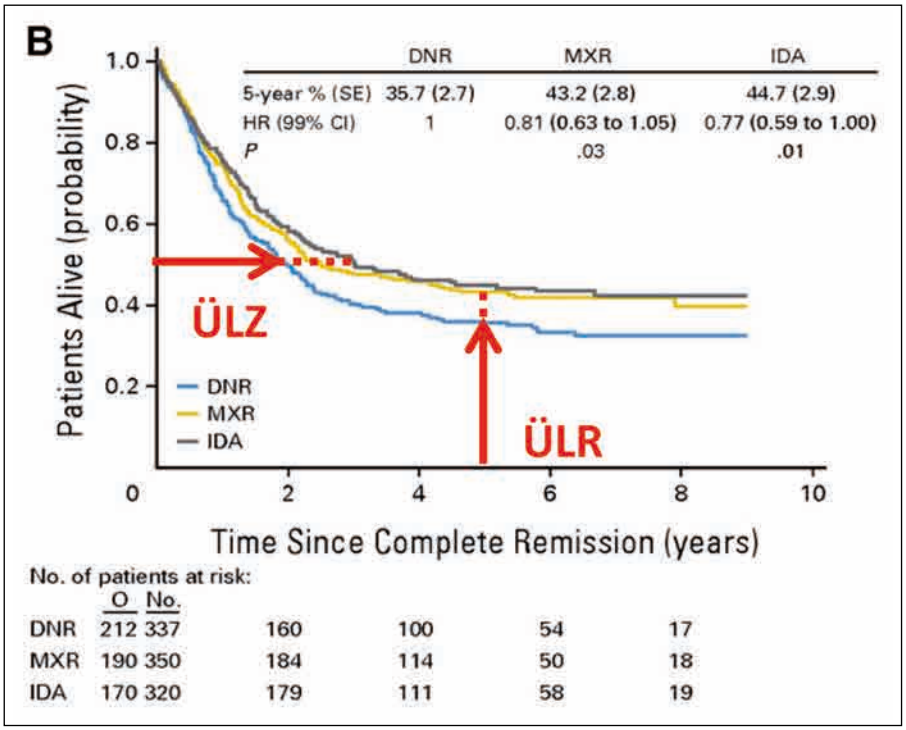
6.2.1 Überlebenszeit / Überlebensrate

Überleben wird für den Einzelnen in Zeit gemessen. In Studienpopulationen kann sich der Einfluss einer Therapieintervention auf das Überleben in zwei Parametern ausdrücken:

- mediane Überlebenszeit
- Überlebensrate nach einer definierten Zeit

Abbildung 8 zeigt die Unterschiedlichkeit der beiden Parameter in einer Studie zum Nutzen von Anthrazyklinen bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie im Alter von 15 – 60 Jahren.

Abbildung 8: Einfluss von Anthrazyklinen auf das Überleben nach Erreichen der kompletten Remission [176]



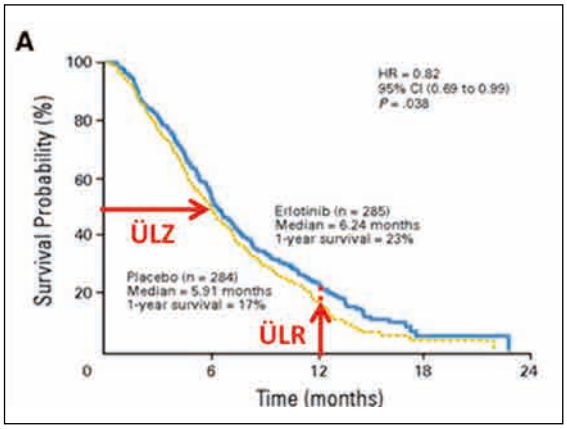
DNR – Daunorubicin, IDA – Idarubicin, MXR – Mitoxantron, ÜLR – Überlebensrate, ÜLZ – Überlebenszeit;

Die Verlängerung der mittleren Überlebenszeit liegt durch die neueren Substanzen bei 6–12 Monaten. Die Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren beträgt absolut 7,5 bzw. 9 %. Bei einer potenziell kurativen Therapie ist die signifikante Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren ein geeignetes Studienziel.

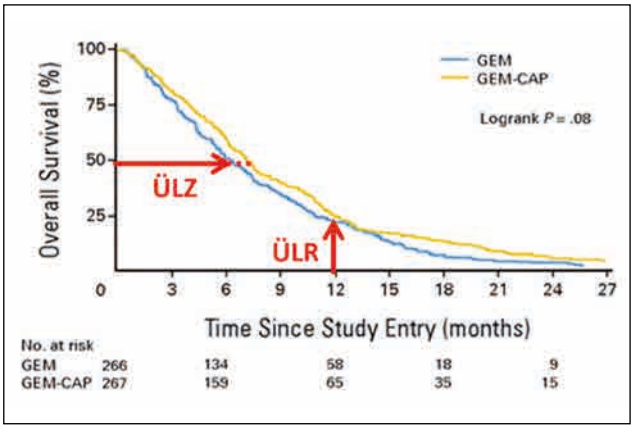
Die Berechnung des Einflusses einer Intervention auf das Überleben kann schwierig sein. Nach der Zulassung von Gemcitabin für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurden zahlreiche Substanzen als Kombinationspartner von Gemcitabin getestet, jeweils mit dem primären Ziel der Verlängerung des Überlebens, siehe Tabelle 13. Die Ergebnisse von Studien mit Erlotinib bzw. Capecitabin in Kombination mit Gemcitabin versus Gemcitabin-Monotherapie sind in Abbildung 9 dargestellt [65, 183]. Bei der Erlotinib-Studie betrug die Verlängerung der mittleren Überlebenszeit mit 6,24 vs. 5,91 Monaten nur etwa 10 Tage. In der Capecitabin-Studie war der Unterschied der mittleren Überlebenszeit mit 7,1 vs. 6,2 Monate, i. e. 0,9 Monate, etwas deutlicher. Die Überlebensrate nach 12 Monaten lag mit 23 vs. 17 % allerdings höher. Dafür lag die Überlebensrate nach 12 Monaten bei Erlotinib um absolut 6 % höher, verglichen mit nur 2,3 % in der Capecitabin-Studie.

Abbildung 9: Einfluss von Kombinationstherapien aus Gemcitabin und Erlotinib bzw. Capecitabin auf das Überleben bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom [65, 183]

Gemcitabin-Erlotinib



Gemcitabin-Capecitabin



Cap – Capecitabin, Er – Erlotinib, Gem – Gemcitabin, ÜLR – Überlebensrate, ÜLZ – Überlebenszeit;

Eine umfangreichere Auflistung von 14 randomisierten Vergleichen zum Wert von Gemcitabin und Kombinationstherapien bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom findet sich in Tabelle 13. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in diesen Studien vergleichbar, die als Studienziele festgelegten Endpunkte unterschiedlich. Die Festlegung der Endpunkte reflektiert auch, wie unterschiedlich die Perzeption eines relevanten Zusatznutzens bei den Studienverantwortlichen war. Sie reicht vom Erreichen eines klinischen Benefit [36] bis zu einer Verlängerung der Überlebenszeit um 60 % [140].

6.2.2 Relatives Risiko / Hazard Ratio

Bei den Überlebenszeitanalysen haben sich die englischen Begriffe und ihre Abkürzungen auch für den deutschen Sprachgebrauch durchgesetzt. Das Relative Risiko (RR) ist der Quotient aus der Wahrscheinlichkeit für den Eintritt des Todes zu einem bestimmten Zeitpunkt im Vergleich von Studien- zu Kontrollarm. Hazard Ratio (HR) ist der Quotient aus der Gesamtheit der berechneten Hazardwerte der verschiedenen Studienarme. Beispiele für den Zusammenhang zwischen Überlebenszeit, Überlebensrate und Berechnung des Hazard Ratio sind in den Abbildung 8 und Abbildung 9 dargestellt.

Die GRADE-Gruppe orientiert sich bei der Einschätzung der Genauigkeit einer Aussage an einem Konfidenzintervall von 95 %, siehe Kapitel 5. In der Studie zur Wirksamkeit von Erlotinib in Abbildung 9 wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der neuen Substanz mit einem Hazard Ratio von 0,82 (KI 0,69–0,99), p = 0,038, erzielt. In der Capecitabin-Studie wurde dieses Ziel bei einem Hazard Ratio von 0,86 (KI 0,72–1,02) verfehlt, da das Konfidenzintervall von 1 überschritten wurde. Erlotinib ist für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zugelassen, Capecitabin nicht.

In der Studie zum Einsatz unterschiedlicher Anthrazykline in der Induktionstherapie der AML (Abbildung 8) lagen der Hazard Ratio für Idarubicin bei 0,77, der p-Wert bei 0,01, das Konfidenzintervall aber bei 0,59–1,00. Für Mitoxantron lag der Hazard Ratio bei 0,81, der p-Wert bei 0,03, das Konfidenzintervall bei 0,63–1,05. Hintergrund war hier im Studiendesign eine Festlegung der Konfidenzintervalle bei 99 %.

Bei der Bewertung von Studien aus Sicht einer Fachgesellschaft ist im Einzelfall kritisch zu bewerten, ob Relatives Risiko bzw. Hazard Ratio die Wirksamkeit des Arzneimittels adäquat abbilden.

6.2.3 Ausmaß des Zusatznutzens

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren in der Behandlung einer bestimmten Erkrankung, in einem bestimmten Stadium, in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe und mit einem bestimmten Arzneimittel muss die Nutzenbewertung als ein Kontinuum angesehen werden. Der Gesetzgeber hat sechs Bewertungskategorien der Nutzenbewertung vorgegeben:

- erheblich
- beträchtlich
- geringfügig
- nicht quantifizierbar
- kein Zusatznutzen
- Nutzen geringer als Vergleichstherapie.

Die Kategorisierung vereinfacht zwar die Kommunikation von Ergebnissen und administrative Abläufe, schafft aber künstliche Trennschärfe.

Methoden zur Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens, Annahmen und Grenzwerte hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen in Köln (IQWiG) im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor publiziert [246]. Den Annahmen zur Definition eines positiven Nutzens liegt eine Arbeit aus dem Jahr 2008 zugrunde [76]. In dieser Auswertung waren Daten von 624 klinischen Studien mit 216.451 Patienten des National Cancer Institute der USA seit dem Jahr 1955 ausgewertet worden. Gemessen wurde die Zahl von Interventionen, die als „Durchbruch (Breakthrough)“ zu bewerten sind. Sie waren willkürlich festgelegt durch

1. Meinung der Untersucher, dass die Ergebnisse so positiv waren, dass die Intervention unverzüglich der neue Behandlungsstandard werden sollte oder
2. Reduktion der Letalität um mindestens 50 %, i. e. HR für Überleben ≤0,5

Nach Meinung der Autoren der ausgewerteten Publikationen wurde in 15 % der Studien ein „Durchbruch“ erzielt. Das Kriterium einer Reduktion der Letalitätsrate um mindestens 50 % wurde allerdings nur bei 12 der 614 Studien (2 %) erreicht.

Basierend auf dieser Arbeit hat das IQWiG folgende Operationalisierung angenommen und dazu die Schwellenwerte für zweiseitige Konfidenzintervalle berechnet, siehe Tabelle D [150, 246]:

Tabelle D: Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch das IQWiG [150, 246]

Ausmaß des Zusatznutzens	Gesamtmortalität		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität		Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen	
	Effekt für das relative Risiko	Schwellenwert der Konfidenzintervalle	Effekt für das relative Risiko	Schwellenwert der Konfidenzintervalle	Effekt für das relative Risiko	Schwellenwert der Konfidenzintervalle
erheblich	0,53–0,58	0,85	0,24–0,38	0,75	entfällt	keine Festlegung
beträchtlich	0,84–0,85	0,95	0,69–0,71	0,90	0,34–0,48	0,80
gering	entfällt	jegliche statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer	entfällt	1,00	0,69–0,71	0,90

Die Methodik hat mindestens drei Schwächen. Sie liegen zum einen in der fehlenden Validierung, zum Beispiel anhand des langfristigen Einflusses eines Medikamentes auf die Gesundheit der behandelten Bevölkerungsgruppe. Der im Entwurf des aktualisierten Methodenpapiers 4.1 benutzte Begriff „verankert“ suggeriert mehr Stabilität des Ansatzes als die Grundlagen hergeben.

Eine zweite Schwäche wird vom IQWiG selbst adressiert [150]. Die Gültigkeit des Algorithmus in der vom IQWiG für die Berechnung verwandten SAS-Software ist nicht gesichert. Die Daten wurden bisher nicht publiziert. Nicht abschließend geklärt erscheint bei diesen Berechnungen, welche tatsächlichen Effekte bei genauerer Berechnung notwendig sind, um mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die jeweilige Ausmaßkategorie zu erreichen.

Eine dritte Schwäche ist die unterschiedliche Festsetzung von Schwellenwerten für Gesamtmortalität und andere patientenrelevante Endpunkte wie Symptomatik, Lebensqualität oder krankheitsfreies bzw. progressionsfreies Überleben. Speziell in der Onkologie gibt es Situationen, in denen eine Verbesserung der Lebensqualität höher als eine Verlängerung der Überlebenszeit zu bewerten sein kann. Es fehlen eine Rationale und eine validierte Operationalisierung für die Festsetzung unterschiedlicher Schwellenwerte.

Soweit für uns erkennbar, hat der G-BA die Kriterien des IQWiG in seinen Berichten zu Arzneimitteln im Orphan Drug Status bisher nicht übernommen. In den Berichten zu Arzneimitteln aus dem Bereich Hämatologie und Onkologie fehlt eine Operationalisierung zur Zuordnung von Effektstärken zu Bewer-

tungskategorien. Entsprechend fehlt in diesen Berichten bisher auch eine explizite Festlegung von Bewertungskategorien.

Wie schwierig die Definition eines therapeutischen Durchbruchs ist, zeigt die aktuelle Diskussion der FDA im Rahmen des im Sommer 2012 verabschiedeten Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) [102]. Es sieht einen neuen, beschleunigten Weg zur Zulassung von „Breakthrough Therapy" vor. Ausführungsbestimmungen sollen im Januar 2014 publiziert werden. In der vorbereitenden Diskussion wurde für die Onkologie vorgeschlagen, ein Medikament aufzunehmen, das „fundamentally alters the way oncologists think about a disease in terms of the prognosis, treatment options, and quality of life of our patients" [234].

Aus Gründen der Praktikabilität schlagen wir vor, trotz der Kritikpunkte die Schwellenwerte des IQWiG zur Gesamtmortalität als Grundlage für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu verwenden. In Anlehnung an die Vorschläge der GRADE-Gruppe [119] bewerten wir einen HR von $< 0{,}5$ bzw. $> 2{,}0$ als zusätzliches Qualitätsmerkmal. Das Unter- bzw. Überschreiten dieses Schwellenwertes in einer singulären Studie wird dazu führen, dass Bestätigungsstudien mit identischem Design bei aufgeklärten Patienten schwer oder nicht durchführbar sein werden.

6.2.4 Einschränkungen (Störfaktoren)

In der modernen Medizin, vor allem in der Onkologie, gibt es Situationen, in denen die Messung des Überlebens nicht der optimale Parameter für die Evaluation der Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels oder einer Therapieform ist. Solche Störfaktoren müssen bei der Bewertung von Evidenz berücksichtigt werden, um nicht die Wirksamkeit und den Nutzen der Intervention falsch zu bewerten.

6.2.5 Crossover Design

6.2.5.1 Grundlagen / Häufigkeit der Anwendung in der Onkologie

Crossover ist ein Instrument im Design klinischer Studien. Das Modell sieht vor, dass Patienten bei Krankheitsprogress oder -rezidiv unter definierten Bedingungen nach dem jeweils anderen Arm behandelt werden können. Unter methodischen Gesichtspunkten sollte Crossover vermieden werden. Es erschwert die Auswertung.

Hintergrund des Crossover-Designs sind ethische Überlegungen. Bei der Testung von in Phase II-Studien sehr wirksamen neuen Konzepten ist es bedenklich, Patienten in einer Erkrankungssituation ohne andere wirksame Behandlungsoptionen die neue Therapieform bzw. das neue Arzneimittel vorzuenthalten. Patienten nehmen nicht primär aus altruistischen Gründen an einer Studie teil. Sie hoffen auf das neue Medikament und darauf, nicht im Placebo-Arm zu landen.

Bei neuen Arzneimitteln wird Crossover-Design in vielen Studien verwendet. Eine Übersicht von Studien mit Crossover bei der Testung neuer gezielter Kinase-Inhibitoren findet sich in Tabelle 14.

Die Liste zeigt, dass in einigen Studien kein Crossover erlaubt war. Unter methodischen Gesichtspunkten vereinfacht ein Design ohne Crossover die Auswertung des Endpunktes Überleben. In den beiden Studien, zu Cabozantinib bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom und zu Regorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem, therapierefraktärem kolorektalen Karzinom, waren Best Supportive

Care und Placebo die Kontrolle. Viele Ärzte und Patienten in Deutschland würden der Teilnahme an Studien ohne Crossover Design nicht zustimmen.

Inwieweit Crossover den Endpunkt beeinflusst, hängt von der Zahl der Crossover-Patienten und von der Stärke des Effektes ab. Durch diese Variablen ist keine Grenze festlegbar, oberhalb derer der Parameter Überleben als Endpunkt nicht beurteilbar ist. Um im Rahmen einer Nutzenbewertung einen Eindruck vom Ausmaß des dokumentierten Crossover zu bekommen, halten wir die Dokumentation der Patientenzahlen für sinnvoll.

Crossover ist nicht auf Studien in palliativer Situation beschränkt. Tabelle 15 zeigt, dass auch in Studien zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinom sowohl mit einem der damals neuen Aromataseinhibitoren als auch bei Testung von Trastuzumab Crossover bei bis zu zwei Drittel der Patienten dokumentiert wurde.

Die Angabe von Crossover-Patienten ist unabhängig davon, ob die Berechnung des Endpunktes Überleben einen signifikanten Unterschied ergeben hat. Die Zahl der Crossover-Patienten kann auch einen Eindruck von der Sorgfalt sowie Dauer des Follow-up und der Plausibilität der Angaben im Dossier vermitteln. Ein Beispiel für die Notwendigkeit einer Dokumentation der nachfolgenden Behandlung ist die Frühe Nutzenbewertung von Abirateron bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom vor Einsatz einer Chemotherapie mit Docetaxel, siehe Beispiel 10 und Tabelle 16. In dieser Studie war Crossover nach der frühzeitigen Entblindung vorgesehen. Eine spätere Behandlung mit Abirateron fand nach den publizierten Daten aber nur bei 10 % der Patienten im Kontroll-, aber auch bei 5 % der Patienten im Studien-Arm statt [4, 5].

6.2.5.2 Berechnungen zur Korrektur der Crossover-Effekte

Bei Entblindung einer Studie und Crossover wird aus einer randomisierten klinischen Studie ein Hybrid aus einer randomisierten und einer Beobachtungsstudie. Bei hohen Crossover–Zahlen ändert sich auch der Inhalt der Fragestellung: Es wird nicht oder nicht nur der Wert eines neuen Arzneimittels oder Therapiekonzeptes, sondern sein Einsatz in einer frühen versus einer späten Krankheitsphase getestet.

Zum Umgang mit Daten aus Studien mit Crossover wurden statistische Verfahren entwickelt, die eine Korrektur der Verzerrungen ermöglichen. Hier zugehören die Rank Preserving Structural Failure Time Models (RPSFTM) und die Methode der Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW). Bei Studien im Bereich von HIV / AIDS und bei kardiovaskulären Erkrankungen wurde diese Analysen mehrfach eingesetzt [45, 54, 73, 86, 172, 270], in der jüngeren Zeit auch in der Onkologie [164, 217, 242]. In Tabelle 17 sind Ergebnisse von zwei randomisierten klinischen Studien aus der Onkologie mit Anwendung von IPCW aufgelistet.

Auch diese mathematischen Modelle können zu Verzerrungen führen. Sie geben in der Richtung ähnliche, aber nicht identische Ergebnisse, u. a. in Abhängigkeit von der Zahl der Studienpatienten und des Ausmaßes des Crossover [184]. Ein validierter Standard zur statistischen Korrektur für selektives Crossover in unterschiedlichen Studienbedingungen ist bisher nicht etabliert.

Signifikante Ergebnisse im Überleben nach mathematischer Korrektur des Crossover geben Hinweise auf einen wahren Unterschied.

6.2.6 Weitere wirksame Therapie nach der Studienintervention

In der Onkologie stehen in zunehmendem Maße mehrere wirksame und zugelassene Arzneimittel auch für die Zweit-, Dritt- und weitere Therapielinien zur Verfügung. Diese Therapieoptionen werden intensiv genutzt und haben großen Einfluss auf den Endpunkt Überleben [71]. Eine aktuelle Auswertung des iOMEDICO-Tumorregisters bei Patienten mit häufigen soliden Tumoren ist in Tabelle E, Tabelle 18 und Tabelle 19 zusammengestellt. Der Schwerpunkt dieses deutschen Tumorregisters liegt auf der Erfassung der systemischen antineoplastischen Therapie über den gesamten Krankheitsverlauf. Seit 2006, dem Start des ersten Registers, wurden über 13400 Patienten rekrutiert. Insgesamt ist derzeit ein Netzwerk von 244 Zentren mit über 550 niedergelassenen Hämatologen / Onkologen an dem Register beteiligt.

Tabelle E: Durchführung von Folgetherapien bei häufigen soliden Tumoren

Tumorentität	N[1]	Zweitlinie (%)	Drittlinie (%)	Viertlinie (%)
Kolorektales Karzinom	500	341 (68)	223 (45)	126 (25)
Mammakarzinom, HR positiv	200	148 (74)	110 (55)	70 (35)
Mammakarzinom, HR negativ	100	69 (69)	42 (42)	22 (22)
Nierenzellkarzinom	250	128 (51)	67 (27)	29 (12)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	200	78 (39)	38 (19)	10 (5)

Die Daten zeigen, dass bei den hier aufgelisteten Tumorentitäten häufig Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie im praktischen, onkologischen Alltag eingesetzt werden. Die Rate der medikamentös behandelten Patienten ist abhängig von der Tumorentität und nimmt mit zunehmender Erkrankungsdauer ab. Die Unterschiede zwischen den Tumorentitäten reflektieren die Aggressivität der Erkrankung und die Wirksamkeit der heute zur Verfügung stehenden Medikamente. Während z. B. eine Zweitlinientherapie bei 74 % der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom durchgeführt wird, liegt dieser Anteil bei Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nur bei 39 %.

Die Frage für die Nutzenbewertung ist, ob in den Zulassungsstudien wirksame Arzneimittel nach der Studienintervention eingesetzt wurden. Als wirksam definieren wir Arzneimittel, die in klinischen Studien das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben signifikant verlängern.

Broglio et al. haben errechnet, dass bei Studien mit einer Überlebenszeit von mehr als 12 Monaten nach der Progression das Endergebnis durch weitere Ereignisse und Einflussfaktoren so verwässert ist, dass der Effekt der getesteten Studienintervention nicht mehr zuverlässig zu bestimmen ist [32].

6.3 Morbidität

6.3.1 Krankheitsfreies Überleben / Ereignisfreies Überleben / Freedom From Treatment Failure

Krankheitsfreies Überleben (KFÜ, DFS), ereignisfreies Überleben (EFÜ, EFS) oder Freedom from Treatment Failure (FFTF) sind sinnvolle und gebräuchliche Endpunkte bei allen Therapieinterventionen mit kurativer Zielsetzung, siehe Tabelle 1. Diese Endpunkte sind nicht identisch, jedoch inhaltlich sehr verwandt. Sie bilden die Wirksamkeit der jeweiligen Intervention im Rahmen der Primärtherapie bzw. der adjuvanten Therapie ab. Wir verwenden im Folgenden den Begriff „krankheitsfreies Überleben" für diese Endpunktkategorie. Für Krebspatienten ist krankheitsfreies Überleben ohne Rezidiv das erstrebte Ziel einer Behandlung. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt Krankheitsfreies Überleben vor allem zwei Vorteile:

a) kürzeres Zeitintervall bis zum Studienendpunkt

   Für die Berechnung eines Unterschieds in der Gesamtüberlebenszeit kann eine lange, manchmal über > 10 jährige Verlaufsbeobachtung erforderlich sein. Ein Beispiel ist die Etablierung von „BEACOPP eskaliert" bei Patienten mit Hodgkin Lymphom und hohem Rezidivrisiko, siehe Beispiel 11 und Abbildung 10 [75]. Ähnlich lange Nachbeobachtungszeiten sind bei Studien zur adjuvanten Therapie solider Tumore wie z. B. dem Mammakarzinom erforderlich. Die frühzeitigere Erkenntnis eines statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschieds ist die Basis von Leitlinien und von weiterführenden Studien.

b) geringere Beeinflussung durch spätere Störfaktoren

   Je länger die Überlebenszeit, umso höher der Einfluss anderer Faktoren auf den Endpunkt. Diese Faktoren können in Relation zu der malignen Erkrankung stehen wie z. B. Tod an Folgen einer Leberzirrhose bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom [171] oder Folgen einer unabhängigen Komorbidität sein. Der Einfluss der Komorbidität auf den Endpunkt Überleben steigt mit zunehmendem Alter der Patienten.

   Das sorgfältige, lebenslange Follow-up erfordert einen enormen logistischen und damit finanziellen Aufwand. Ein Beispiel für den Erkenntnisgewinn durch eine sorgfältige und langjährige Studiendurchführung geben die gerade publizierten Studien zur adjuvanten Therapie bei anaplastischem Oligodendrogliom, siehe Beispiel 12 und Abbildung 11 [46, 250]. Einen gleichmäßig hohen Standard über einen Zeitraum von vielen Jahren gibt es für viele Studien nicht. Entsprechend steigt das Risiko, dass späte Einflussfaktoren auf die Mortalität nicht angemessen erfasst und dokumentiert werden.

Überlagert werden können die Endpunkte krankheitsfreies Überleben (KFÜ, DFS), ereignisfreies Überleben (EFÜ, EFS) oder Freedom from Treatment Failure (FFTF) von hoher Therapie-assoziierter Toxizität und Letalität, z. B. bei der Induktionstherapie einer akuten myeloischen Leukämie oder einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation.

Für die Bewertung des Nutzens sind zusätzlich die Parameter Nebenwirkungen einschl. der Therapie-assoziierten Letalität und die Lebensqualität erforderlich.

Aus Gründen der Praktikabilität schlagen wir vor, die Schwellenwerte des IQWiG zur Gesamtmortalität auch als Grundlage für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens des krankheitsfreien Überlebens zu verwenden, siehe Kapitel 6.2.3. In Anlehnung an die Vorschläge der GRADE-Gruppe (GRADE 6) bewerten wir einen HR von < 0,5 bzw. > 2,0 als zusätzliches Qualitätsmerkmal.

6.3.2 Progressionsfreies Überleben / Zeit bis zum Progress

Progressionsfreies Überleben oder Zeit bis zum Progress sind die am häufigsten verwendeten, primären Endpunkte bei Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Diese beiden Parameter sind nicht identisch, aber eng verwandt [101, 213, 225]. Progressionsfreies Überleben (PFÜ, PFS) ist ein sinnvoller und gebräuchlicher Endpunkte bei allen Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung. Diese Endpunkte wurden in den letzten Jahren von der European Medicines Agency (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert, siehe Tabelle 20. Hintergrund war jeweils der Nachweis einer Wirksamkeit in klinischen Studien.

Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt progressionsfreies Überleben den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Crossover und / oder Folgetherapien, siehe Kapitel 6.2.5.1 und 6.2.5.2. Nachteil ist die nicht-kontinuierliche Erfassung des individuellen Endpunktes [198]. Rezidive und Progress werden bei Verwendung bildgebender oder laboranalytischer Nachweisverfahren [198] zu festgelegten Zeitpunkten erfasst, siehe Beispiel 13 und Abbildung 12. Die Graphik zeigt dann einen charakteristisch stufenförmigen Verlauf [224].

Ein kritischer Punkt beim Endpunkt progressionsfreies Überleben ist die Verwendung einer geeigneten Messmethode zur Erfassung von Progress oder Rezidiv. Am häufigsten verwendet werden

a) Bildgebung

   Internationaler Standard für die bildgebende Diagnostik sind die Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Kriterien [92]. Sie sind robust und validiert. Sie liefern Definitionen für die Einordnung in die Kategorien „Komplette Remission“, „Partielle Remission“, „Stabile Erkrankung“ und „Progressive Erkrankung“. Allerdings können neue Therapieverfahren zur bildgebenden Veränderung von Tumormanifestationen führen, die durch die bisherigen RECIST-Kriterien nicht abgedeckt sind. Aktuell wird das bei der Beurteilung von Hirntumoren unter Therapie mit Bevacizumab mit den Begriffen Pseudo-Regression und Pseudo-Progression diskutiert [72]. Ein weiteres Beispiel sind die Gastrointestinalen Stromatumore (GIST), bei denen die RECIST Kriterien das Ansprechen auf eine gezielte Behandlung nur unzureichend widerspiegeln [25]. GIST ist allerdings auch ein Beispiel dafür, wie schwierig die Validierung und Etablierung neuer Kriterien ist [51].

b) Laboranalysen

   Laboranalysen der klinischen Diagnostik sind technisch validiert. Standards für die Definition von signifikanten Veränderungen werden krankheitsspezifisch in nationalen und internationalen Leitlinien und / oder Konsensuskonferenzen festgelegt. Beispiele für die Verwendung krankheitsspezifischer Laborparameter sind die proteinchemische Analyse von Paraprotein und Leichtketten beim Multiplen Myelom [81, 165], Zytogenetik und Molekularbiologie bei Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie [64, 143], Molekularbiologie bei der Akuten Lymphatischen Leukämie [Gökbuget] oder der Akuten Promyelozytenleukämie [132]. Andere Parameter, wie Serum-Tumormarker, haben bei der Mehrzahl von Malignomen nicht die gleiche Spezifizität [197].

Ein grundlegendes Problem in der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkt einer klinischen Studie ist der Bezug zur klinischen Symptomatik. Die Frage „Behandeln wir Laborwerte oder Patienten?“ ist die plakative Verkürzung einer umfangreichen und profunden Diskussion. Im Kern verlangt sie aber den Rekurs auf den kranken Menschen. Die empirische Aussage „Krankheitsprogress belastet den Patienten“ ist wissenschaftlich bisher nicht belegt [135].

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben ist geeignet, die Wirksamkeit eines Arzneimittels zu erfassen. Wenn das progressionsfreie Überleben als Endpunkt verwendet wird, ist es im Zusammenhang mit dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten.

Aus Gründen der Praktikabilität schlagen wir vor, die Schwellenwerte des IQWiG zur Gesamtmortalität auch als Grundlage für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens des progressionsfreien Überlebens zu verwenden, siehe Kapitel 6.2.3. In Anlehnung an die Vorschläge der GRADE-Gruppe (GRADE 6) bewerten wir einen HR von < 0,5 bzw. > 2,0 als zusätzliches Qualitätsmerkmal.

6.3.3 Remissionsrate

Bei aggressiv verlaufenden Malignomen ist eine Verlängerung der Überlebenszeit nur bei Erreichen einer Remission, in der Regel einer kompletten Remission, möglich. Das kann bei lokalisierten Malignomen durch erfolgreiche regionale Maßnahmen wie Operation oder Bestrahlung, bei systemischen Erkrankungen durch medikamentöse Therapie erzielt werden. Bei indolent verlaufenden Malignomen ist diese Korrelation nicht so eindeutig.

Da eine sehr kurzzeitige Remission, wenn auch bildgebend und / oder histologisch / zytologisch bestätigt, nur von fragwürdigem Nutzen ist, wird in der großen Mehrzahl von Studien die Remission nicht als primärer Endpunkt angenommen. Dies trifft auch auf die bisherigen Verfahren der Frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel zu.

Zur Verwendung von Remissionsraten als Surrogatparameter, siehe Kapitel 6.3.8.

Wenn Remissionsraten als Endpunkt verwendet werden, sind sie im Zusammenhang mit der krankheits- bzw. progressionsfreien Überlebenszeit und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten.

Aus Gründen der Praktikabilität schlagen wir vor, die Schwellenwerte des IQWiG zur Gesamtmortalität auch als Grundlage für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Remissionsrate zu verwenden, siehe Kapitel 6.2.3. In Anlehnung an die Vorschläge der GRADE-Gruppe (GRADE 6) bewerten wir einen HR von < 0,5 bzw. > 2,0 als zusätzliches Qualitätsmerkmal.

6.3.4 Rezidivrate

Der Endpunkt „Rezidivrate“ kann in Studien mit Arzneimitteln in kurativer Indikation verwendet werden. Die Rezidivrate ist ein klinisch relevanter Endpunkt. Weiter verbreitet in der Onkologie ist stattdessen die Berechnung des krankheitsfreien Überlebens. Sie umfasst sowohl die Rezidivrate als auch die Zeit bis zum Rezidiv. In der Frühen Nutzenbewertung wurde die Rezidivrate bei der Bewertung von Fidaxomicin für *Clostridium difficile*-Infektionen verwendet [94, 95, 96].

6.3.5 Symptomatik

Gerade im Bereich der Onkologie gibt es eine Vielzahl von sehr belastenden und die Lebensqualität einschränkenden Symptomen. Arzneimittel zur effektiven Symptomlinderung oder zur signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome haben einen hohen Wert. Ein Beispiel für die Zulassung eines solches Medikamentes ist Catumaxomab zur Therapie des malignen, punktionspflichtigen Aszites [47, 267]. Catumaxomab ist ein monoklonaler Antikörper, der bei intraperitonealer Gabe die Frequenz der für die Patienten belastenden Punktionen signifikant vermindert.

Im Rahmen von Verfahren der Frühen Nutzenbewertung onkologischer Präparate wurde eine krankheitsspezifische Symptomatik bei Ruxolitinib bewertet [222, 223]. Ruxolitinib ist wirksam bei Patienten mit Myelofibrose. Es führt bei einer Zahl von Patienten zur Reduktion der belastenden Splenomegalie um mindestens ein Drittel, dazu zur Linderung anderer Krankheitssymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Knochenschmerzen oder Gewichtsverlust. Später durchgeführte Auswertungen der Überlebenszeit zeigen für die beiden Zulassungsstudien auch Verbesserungen der Überlebensraten nach 2 Jahren. Dieser Parameter war nicht das primäre Studienziel und ist klinisch bei dem langjährig chronischen Verlauf nicht das primäre Behandlungsziel.

Voraussetzung für die Akzeptanz einer spezifischen Symptomatik als Endpunkt einer Zulassungsstudie und einer Nutzenbewertung ist die Verwendung einer validierten Messmethode.

Aus Gründen der Praktikabilität schlagen wir vor, die Schwellenwerte des IQWiG zur Gesamtmortalität auch als Grundlage für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Symptomatik zu verwenden, siehe Kapitel 6.2.3. In Anlehnung an die Vorschläge der GRADE-Gruppe (GRADE 6) bewerten wir einen HR von $< 0{,}5$ bzw. $> 2{,}0$ als zusätzliches Qualitätsmerkmal.

6.3.6 Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome

Auch die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome kann ein Endpunkt sein. In der Frühen Nutzenbewertung wurde dieser Endpunkt bei Abirateron in der Behandlung von Patienten mit kastrationsrefraktärem, ossär metastasiertem und gering oder asymptomatischem Prostatakarzinom verwendet [4, 5]. Einer der Endpunkte der Zulassungsstudie war die Zeit bis zum Auftreten Opiat-pflichtiger Schmerzen. Klinisch ist das ein relevanter, aber auch ein subjektiver Endpunkt. Er ist zudem vom regional unterschiedlichen Einsatz anderer Optionen für die Therapie ossärer Metastasen abhängig. Zu diesen Optionen gehören Bisphosphonate, anti-RANKL-Antikörper, Radionuklide und lokale Bestrahlung. Entsprechend sind bei Bewertung dieses Endpunktes auch die Übertragbarkeit der Studiensituation auf die nationale Versorgung, siehe Kapitel 3.1, und die spezifische Datenqualität zu beachten, siehe Kapitel 3.3.

Voraussetzung für die Akzeptanz der Zeit bis zum Auftreten einer spezifischen Symptomatik als Endpunkt einer Zulassungsstudie und einer Nutzenbewertung ist die Verwendung einer validierten Messmethode.

Aus Gründen der Praktikabilität schlagen wir vor, die Schwellenwerte des IQWiG zur Gesamtmortalität auch als Grundlage für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome zu verwenden, siehe Kapitel 6.2.3. In Anlehnung an die Vorschläge der GRADE-Gruppe (GRADE 6) bewerten wir einen HR von $< 0{,}5$ bzw. $> 2{,}0$ als zusätzliches Qualitätsmerkmal.

6.3.7 Vermeidung von Erkrankung und / oder Komplikationen

Eine Vielzahl von Krankheitsbildern ist mit einem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten von belastenden Symptomen assoziiert. Wir verwenden den Begriff Krankheitsbild hier sehr breit und schließen auch genetisch determinierte Veränderungen ein. Das individuelle Risiko für Komplikationen kann stark variieren, z. B. von 1–3 % für das Auftreten eines symptomatischen Apoplex bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern bis zu über 70 % für das Auftreten von Brustkrebs bei Frauen mit einer hereditären BRCA1- oder 2-Mutation.

Im Bereich der Hämatologie und Hämostaseologie wurde der Endpunkt „Vermeidung von Erkrankung und / oder Komplikationen" bei der Nutzenbewertung von Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bewertet [9, 10]. Apixaban führte im Vergleich gegenüber Vitamin-K-Antagonisten zu einer signifikanten Senkung schwerer thrombembolischer Komplikationen, einschl. Schlaganfall. Auch die Mortalität war signifikant niedriger.

Beim Endpunkt „Vermeidung von Erkrankung und / oder Komplikationen" ist besonders die Nebenwirkungsrate eines neuen Arzneimittels auch bei Langzeitanwendung zu berücksichtigen, siehe Kapitel 6.5.8.

Aus Gründen der Praktikabilität schlagen wir vor, die Schwellenwerte des IQWiG zur Gesamtmortalität auch als Grundlage für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens des krankheitsfreien Überlebens zu verwenden, siehe Kapitel 6.2.3. In Anlehnung an die Vorschläge der GRADE-Gruppe (GRADE 6) bewerten wir einen HR von $< 0{,}5$ bzw. $> 2{,}0$ als zusätzliches Qualitätsmerkmal.

6.3.8 Surrogatparameter

Der Endpunkt „Überleben" ist in einem methodischen Sinn der zuverlässigste Messwert klinischer Studien. Aus der Positionierung von „Überleben" als höchstwertigem Endpunkt und der gleichzeitigen Schwierigkeit seiner Nutzung wegen der langen Nachbeobachtungszeit entstanden Versuche der Etablierung sogenannter Surrogatparameter [99, 100, 156].

In zahlreichen konzeptionellen und methodologischen Arbeiten wurden Voraussetzungen für die Akzeptanz eines Surrogatmarkers für den Endpunkt Überleben erarbeitet [38, 39, 98, 105, 211]. Die Mehrzahl der in der Onkologie durchgeführten und als Entscheidungsgrundlagen akzeptierten Analysen basiert auf einer Berechnung der Validität von Surrogatparametern auf zwei Ebenen [41, 42]:

1. Assoziation zwischen Surrogatmarker und „wahrem" Endpunkt auf der Basis von individuellen Patientendaten und
2. Korrelation zwischen Interventionseffekten auf Surrogatmarker und Überleben auf der Basis von multiplen randomisierten Studien.

Dieser Ansatz setzt voraus, dass individuelle Patientendaten wie bei einer Metaanalyse zur Verfügung stehen. Weitere Forderungen sind, dass die Ergebnisse des Surrogates und des klinischen Endpunktes in der Richtung konkordant sein sollen [24].

6.3.8.1 Krankheitsfreies Überleben

Krankheitsfreies Überleben kann ein Surrogatendpunkt bei Interventionen zur Steigerung der Heilungsrate sein. In Tabelle 21 sind Daten umfangreicher Analysen bei unterschiedlichen Tumorentitäten zusammengefasst, bei denen jeweils Studieninterventionen in kurativer Zielsetzung durchgeführt wurden. Die Tabelle zeigt die Korrelation auf der Studienebene. Die Ergebnisse sind heterogen. Bei der adjuvanten Therapie von Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III [226, 227] liegt der Korrelationskoeffizient mit 0,92, bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom [168] mit 0,90 so hoch, dass krankheitsfreies Überleben als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben akzeptiert werden kann. Nicht unerwartet liegt der Korrelationskoeffizient bei der adjuvanten Therapie von Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II mit 0,70 deutlich niedriger. Bei diesen Patienten ist das Rezidivrisiko deutlich niedriger als im Stadium III, entsprechend steigt die Wahrscheinlichkeit für andere Todesursachen.

Dazu passt auch der relativ niedrige Korrelationskoeffizient von 0,38 bei der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Das Ergebnis ist nicht überraschend, da in den letzten 20 Jahren nur wenige Interventionen in dieser Indikation zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens geführt haben. Ausnahme ist hier Trastuzumab beim HER2 positiven Mammakarzinom [191].

Wir schlagen vor, den Nachweis einer signifikanten und konkordanten Assoziation zwischen krankheitsfreiem und Gesamtüberleben auf der Basis individueller Patientendaten und einem Korrelationskoeffizienten von ≥ 0,90 für den Vergleich von Interventionseffekten in der Metaanalyse als Voraussetzung für die Akzeptanz als Surrogatmarker zu akzeptieren. Studien zur Validierung des Surrogatmarkers sollten in den letzten 15 Jahren und mit Arzneimitteln derselben Substanzklasse durchgeführt worden sein.

6.3.8.2 Progressionsfreies Überleben

In Tabelle 22 sind Daten umfangreicher Analysen bei unterschiedlichen Tumorentitäten und in unterschiedlichen Erkrankungssituationen zusammengefasst, bei denen jeweils Studieninterventionen in palliativer Zielsetzung durchgeführt wurden. Wegen der Ähnlichkeit der Definitionen und der Ergebnisse wurde progressionsfreies Überleben (PFÜ) und Zeit bis zum Progress (Time To Progression (TTP)) hier zusammen als Parameter aufgenommen. [37, 213]. Die Tabelle zeigt die Korrelation auf der Studienebene. Die Ergebnisse sind sehr heterogen und liegen in der großen Mehrzahl in einem relativ niedrigen Bereich. Auffällig ist eine Variabilität von Ergebnissen innerhalb derselben Tumorentität, z. B. beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und beim Mammakarzinom. In einer der Analysen zum Mammakarzinom wurde eine Differenzierung von Studien vor und nach 1990 durchgeführt. Bei den älteren Studien lag der Korrelationskoeffizient bei 0,67, bei den neueren nur bei 0,40 [137]. Erklärungsansätze sind vielfältig. Neben methodischen Aspekten kann auch die Art der Intervention einen Einfluss haben. Traditionelle Chemotherapie mit Zytostatika kann sich anders auswirken als die Therapie mit gezielten Arzneimitteln oder immunologisch wirksame Ansätze [74].

Beispielhaft lässt sich die Problematik der Surrogatmarker an den Ergebnissen von fünf randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom demonstrieren, siehe Tabelle 23. In allen fünf Studien wurden die Remissionsraten und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert, aber jeweils ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch der Einsatz in der Erst- oder in der Zweitlinientherapie führt nicht zu unterschiedlichen Effekten.

Tabelle 22 zeigt auch, dass der Korrelationskoeffizient in Therapiesituationen mit einer kurzen verbleibenden Lebenserwartung wie beim metastasierten Magenkarzinom relativ hoch liegt, während er bei Erkrankungen wie den indolenten Lymphomen mit einer langen Lebenserwartung sehr niedrig ist. Dieser Eindruck entspricht den Berechnungen einer aktuellen Übersicht, in der die Ergebnisse von Surrogat-Analysen in Beziehung zur Gesamtüberlebenszeit gesetzt wurden [8]. Es wurden nur Studien der vergangenen 10 Jahre ausgewertet. Bei einer Gesamtüberlebenszeit < 12 Monate lag der Korrelationskoeffizient auf der Studienebene zwischen progressionsfreiem und Gesamtüberleben bei 0,64, aber nur bei 0,40 in Studien mit einer Gesamtüberlebenszeit ≥ 12 Monate. Das bestätigen auch die Berechnungen von Broglio et al. zur Verwässerung des Effektes der Studienintervention bei einer Lebenszeit von > 12 Monaten nach der Krankheitsprogression [32]

Wir schlagen vor, den Nachweis einer signifikanten und konkordanten Assoziation zwischen progressionsfreiem und Gesamtüberleben auf der Basis individueller Patientendaten und einem Korrelationskoeffizienten von ≥ 0,90 für den Vergleich von Interventionseffekten in der Metaanalyse als Voraussetzung für die Akzeptanz als Surrogatmarker zu akzeptieren. Studien zur Validierung des Surrogatmarkers sollten in den letzten 15 Jahren und mit Arzneimitteln derselben Substanzklasse durchgeführt worden sein.

6.3.8.3 Remission

Ein wichtiger Parameter für die Erfassung der Wirksamkeit einer Intervention ist die Remission. Auf Patientenebene wird die Remissionsqualität, auf Studienebene die Remissionsrate gemessen. Die Diskussionspunkte im Rahmen der Nutzenbewertung sind der Bezug der Remission zur klinischen Symptomatik und zur Überlebenszeit [99, 100]. Bei starker Korrelation zur Gesamtüberlebenszeit kann sie als Surrogatmarker eingesetzt werden. Für den Surrogatmarker Remissionsrate werden höhere Patientenzahlen als für den Surrogatmarker Progressionsfreies Überleben benötigt [157].

6.3.8.3.1 Remission – bildgebende Diagnostik

Tabelle 24 führt Analysen zur Validität von Surrogatparametern auf, bei denen sowohl das progressionsfreie Überleben als auch die Remissionsrate jeweils in Korrelation zum Überleben gesetzt wurde. Bei den untersuchten Tumorentitäten wurde jeweils die bildgebend erfasste Remission als Parameter genommen. Standard für die Definition der Endpunkte „komplette Remission“, „partielle Remission“, „stabile Erkrankung“ und „progrediente Erkrankung“ sind heute die RECIST Kriterien [92]. Sie sind robust und validiert.

In den Vergleichen sind die Korrelationskoeffizienten zwischen Remissionsrate und Gesamtüberleben bei den verschiedenen Therapieindikationen unterschiedlich, liegen aber durchgehend in einem niedrigen Bereich und unterhalb der jeweiligen Korrelationskoeffizienten zwischen progressionsfreiem Überleben und dem Gesamtüberleben.

Wir schlagen vor, bei Verwendung des Endpunktes „Remissionsrate, definiert mittels bildgebender Diagnostik“ als Surrogatparameter dieselben Regeln wie für die potenziellen Surrogatparameter krankheitsfreies bzw. progressionsfreies Überleben zu anzuwenden, siehe Kapitel 6.3.8.1 und Kapitel 6.3.

6.3.8.3.2 Remission – Laborparameter

Bei vielen Tumorerkrankungen wird Remission anhand von Laborparametern definiert. Voraussetzungen sind die Validierung des Testverfahrens und die Verwendung einer standardisierten Methodik, in Deutschland die Zulassung als Labortest. Bei hämatologischen Erkrankungen korreliert – auf Patientenebene – eine komplette Remission hoch signifikant mit der Überlebenszeit [17].

Wir schlagen vor, bei Verwendung des Endpunktes „Remission, definiert mittels Laborparameter" als Surrogatparameter für Überleben auf Studienebene dieselben Regeln wie für die potenziellen Surrogatparameter krankheitsfreies bzw. progressionsfreies Überleben anzuwenden, siehe Kapitel 6.3.8.1 und Kapitel 6.3.8.2.

6.3.8.3.3 Remission – Zytologie /Histologie

Die pathohistologische Remission ist bei einer alleinigen medikamentösen Therapie oder im Rahmen eines neoadjuvanten Konzeptes (siehe Tabelle 1) der entscheidende Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen [35, 262]. Beim Mammakarzinom korreliert dieser Parameter statistisch hoch signifikant mit Parametern des Überlebens, siehe Tabelle 25. Auf der Ebene von Studien ist das Problem komplexer.

Ein Beispiel ist der Plan der FDA, pathohistologische komplette Remissionen nach neoadjuvanter Therapie bei Frauen mit Mammakarzinom als Surrogatendpunkt für die Zulassung von Arzneimitteln zu akzeptieren [59, 99, 100] Dieses Vorgehen soll die Zulassung von Medikamenten bei Frauen mit erhöhtem Rezidivrisiko beschleunigen. Definiert ist das erhöhte Risiko als Rezidivrate von mindestens 20–25 % nach 5 Jahren und betrifft damit vor allem Patientinnen mit HER2 positivem oder triple negativem Mammakarzinom [59]. Dies entspricht den Ergebnissen einer Metaanalyse an 12.993 Patientinnen zur Korrelation der pathohistologischen kompletten Remission mit krankheitsfreiem und Gesamtüberleben.

Auf der individuellen Ebene korreliert das Erreichen einer pCR hoch signifikant mit einem längeren Überleben. Dabei zeigen sich deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von den prädiktiven biologischen Risikofaktoren. Das pathohistologische komplette Remission korreliert am besten mit dem ereignisfreien Überleben bei den Subgruppen mit der ungünstigen Prognose, i. e. HER2+ / HR- und triple negativ.

Auf der Studienebene findet sich diese Korrelation nicht.

Unsere Schlussfolgerung ist, dass pathohistologische Remission nach neoadjuvaner Therapie ein guter Parameter für die Wirksamkeit, auch für die längerfristige Wirksamkeit der eingesetzten Arzneimittel bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko ist, aber kein Surrogatmarker für Überleben.

Diese Ergebnisse aus der Primärtherapie des Mammakarzinoms können nicht auf andere Krankheitsentitäten und Therapieindikationen übertragen werden. Der Umfang der hier vorgelegten Daten und die Sorgfalt der Analysen setzen aber einen Standard.

Wir schlagen vor, bei Verwendung des Endpunktes „Remissionsrate, definiert mittels bildgebender Diagnostik" als Surrogatparameter dieselben Regeln wie für die potenziellen Surrogatparameter krankheitsfreies bzw. progressionsfreies Überleben zu anzuwenden, siehe Kapitel 6.3.8.1 und Kapitel 6.3.8.2.

6.4 Lebensqualität

6.4.1 Einleitung / Hintergrund

Der Ausdruck „Lebensqualität“ ist relativ neu. Als Begriff wurde „Quality of Life“ Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts aus den USA übernommen. Lebensqualität ist in höchstem Maße subjektiv. In der Medizin stellt die Erfassung von Lebensqualität den Versuch dar, das subjektive Erleben von Gesundheit und Krankheit messbar zu machen.

6.4.2 Patient – Reported Outcome (PRO)

Der angloamerikanische Begriff des Patient-Reported Outcome ist auch in Deutschland gebräuchlicher als seine Übersetzung in „patientenberichtete Symptome“. Inhaltlich ist es wichtig, den Begriff Patient-Reported Outcome (PRO) nicht mit Patienten-relevanter Endpunkt zu verwechseln. Ersterer beinhaltet nur vom Patienten selbst berichtete Erfahrungen, letzterer ist ein Oberbegriff für alle auf den Patienten bezogenen Endpunkte.

Die direkte Erfahrung der Patienten ist von höchster Bedeutung für den Prozess der Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels oder eines Therapiekonzeptes [53, 170, 190, 240, 273]. Die Umsetzung läuft der Erkenntnis leider mit ziemlich großem Abstand hinterher [169].

Zahlreiche Gruppen und Organisationen haben Fragebögen entwickelt, die Health-Related Quality of Life (HRQL, HRQoL) erfassen [264]. Auch sie gehen von der Erkrankung aus. Gut standardisiert und validiert sind die von der EORTC [1], FACIT [48] und dem M.D. Anderson Cancer Center (MDASI, M.D. Anderson Symptom Inventory) entwickelten Fragebögen. Sie sind inhaltlich nicht identisch, in vielen Punkten aber ähnlich genug, um eine Vergleichbarkeit von Daten zu ermöglichen [21, 146]. Am weitesten verbreitet sind die EORTC-QLQ- und die FACT-Fragebögen. Sie beinhalten inzwischen auch zahlreiche Module, die sich an der Symptomatik spezifischer Krankheitsentitäten orientieren, siehe Tabelle 26.

Die International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) hat aktuell Minimalkriterien für die Erfassung von Patient-Reported Outcome identifiziert [215].

Eine Rücklaufquote von ≥ 80 % der Patientenfragebögen gibt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein repräsentatives Bild. Bei Erkrankungen mit hoher Krankheitsbelastung gibt es für die betroffenen Patienten höhere Prioritäten als das Ausfüllen von Fragebögen. Wir akzeptieren deshalb auch die Auswertung von Patient-Related Outcome, wenn im Median mehr als 50 % der Fragebögen zu den geforderten Zeitpunkten ausgefüllt wurden.

6.4.3 Direkte Einbeziehung der betroffenen Patienten

Auch bei vielen aktuell publizierten Studien fehlt eine ausreichende Dokumentation von Lebensqualität auf der Basis der Patientenberichte. Selbst bei einer vollständigen oder nahezu vollständigen Erfassung bleibt die Notwendigkeit, auch dieses Element einer (Frühen) Nutzenbewertung auf die nationale Situation zu übertragen. Die vom Patienten erlebten, positiven und negativen Effekte einer Behandlung haben neben dem individuellen auch einen kulturellen Hintergrund, siehe Kapitel 3.4.

Im Prozess der Nutzenbewertung ist eine Einbeziehung von Patienten auf verschiedenen Ebenen erforderlich:

- Patientenvertreter im Gemeinsamen Bundesausschuss und im Unterausschuss Arzneimittel
- Erfahrung betroffener Patienten

6.5 Nebenwirkungen

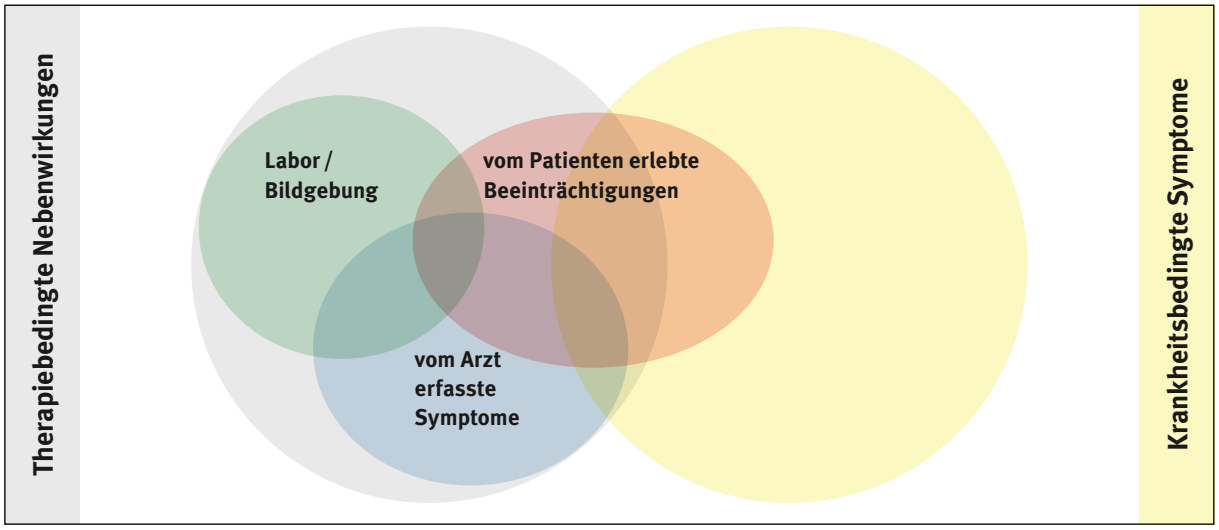
Wir verwenden in diesem Manual den Begriff ‚Nebenwirkung' synonym für „unerwünschte Ereignisse", „unerwünschte Arzneimittelwirkung" oder „Toxizität".

6.5.1 Einleitung / Hintergrund

Jede Therapieentscheidung ist eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden. Die Entscheidung obliegt dem Patienten. Grundlagen sind ausführliche und verständliche Informationen (Informed Consent). Sie betreffen auf der einen Seite die Wahrscheinlichkeit des Erreichens der vorher mit dem behandelnden Arzt festgelegten Therapieziele und auf der anderen Seite die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen.

Seit den 80er Jahren werden Nebenwirkungen standardmäßig im Rahmen klinischer Studien erfasst [249]. Die Standardisierung reicht von der Erfassung, der Dokumentation, der Terminologie, der Graduierung bis zur Terminologie [136, 248]. Eine graphische Übersicht über die Erfassung und Zuordnung von Nebenwirkungen ist in Abbildung 13 dargestellt.

Abbildung 13: Erfassung und Zuordnung von Nebenwirkungen



Bei der umfassenden Erfassung von Nebenwirkungen gibt es potenzielle und reale Schwachstellen [34, 106, 259]. Dazu gehören

- Nebenwirkungen überlappen mit Symptomen der Erkrankung.
- Besonders für den Patienten sind Nebenwirkungen schwer von Symptomen abzugrenzen.
- Durch Laboranalysen und/oder Bildgebung erfasste Nebenwirkungen können asymptomatisch sein.
- Nicht alle vom Patienten erlebten Beeinträchtigungen werden vom Arzt erfasst.
- Die interindividuelle Variabilität in der Dokumentation von Nebenwirkungen ist hoch [14].

Durch Standardisierung der Dokumentation, durch Schulung der an Studien Beteiligten und durch Entwicklung von Instrumenten für die direkte Beteiligung von Patienten wird versucht, sich einer ‚wahren' Darstellung von Nebenwirkungen so weit wie möglich zu nähern.

6.5.2 Identifikation spezifischer Nebenwirkungen

Die Ausprägung von Nebenwirkungen ist vielfältig. Es kann sich um klinische Zeichen, Laborwerte, bildgebend nachweisbare Veränderungen und / oder eine Beeinflussung der Lebensqualität handeln. Bei einer neu aufgetretenen Veränderung muss der Studienarzt die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs mit dem neuen Arzneimittel beurteilen. Diese Daten sind heute obligater Bestandteil einer klinischen Studie und auch des Dossiers eines pharmazeutischen Unternehmers bei Einreichung zur Nutzenbewertung.

Veränderungen müssen von Zeichen der Grundkrankheit oder von Folgen einer Komedikation abgegrenzt werden, siehe Beispiel 14 und Tabelle 27. Hier zeigte sich in der Frühen Nutzenbewertung von Fidaxomicin die Notwendigkeit und potenziell die Schwierigkeit dieser Abgrenzung bei der Behandlung von Patienten mit *Clostridium difficile*-Infektion [94, 95]. Die Problematik wurde auch in der Anhörung thematisiert. Entscheidend war nicht die absolute Zahl angegebener Nebenwirkungen, sondern die Differenz zum Kontrollarm. Hier liegt einer der Schwächen von Beobachtungsstudien.

Ein Beispiel für die mögliche Unvollständigkeit der Erfassung von Nebenwirkungen in Zulassungsstudien trat bei der Frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib auf, siehe Beispiel 15. Ein von Hämatologen wiederholt beobachtetes Entzugssyndrom nach Absetzen des Medikamentes tauchte in den Publikationen der Zulassungsstudie und im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht auf [245].

Diskrepanzen zwischen den von Sponsoren berichteten Nebenwirkungen und publizierten Daten onkologischer Studien waren in der Onkologie schon länger thematisiert worden [228]. Ob die Differenzen seitdem kleiner geworden sind und ob es Differenzen bei Dossiers pharmazeutischer Unternehmen im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gibt oder gegeben hat, überschauen wir aktuell nicht.

6.5.3 Quantifizierung und Graduierung

Dokumentation und Graduierung von Nebenwirkungen wird in den meisten Studien nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) durchgeführt, einer vom Cancer Therapy Evaluation Program des National Cancer Institute der USA erstellten Klassifikation. CTCAE listet über 800 Bereiche auf [188]. Der Katalog erfasster Nebenwirkungen ist umfassend. Zur Vereinheitlichung werden alle Nebenwirkungen in Schweregrade eingeteilt. Die im deutschen Sprachgebrauch verwendeten Übersetzungen der Schweregrade variieren etwas, siehe Tabelle F:

Tabelle F: Schweregrade von Nebenwirkungen nach der CTCAE Klassifikation [188]

Grad	Bezeichnung (englisch, CTEP)	Bezeichnung (deutsch)
1	mild	gering, leicht
2	moderate	mäßig, deutlich, moderat
3	severe	stark, ausgeprägt, schwerwiegend
4	life threatening	lebensbedrohlich
5	death	Tod

Die z. Zt. gültige Version CTCAE 3.0 wird gerade aktualisiert und dann in die Version 4.0 überführt werden. Damit ergibt sich in den nächsten Jahren ein Nebeneinander von Auswertungen der beiden unterschiedlichen Versionen, das bei Studienvergleichen auch im Rahmen von Metaanalysen zu berücksichtigen ist.

Bei der Beurteilung der Häufigkeit schlagen wir vor, die Einteilung von MedDRA® (International Federation of Pharmaceutical Manufactureres and Associations) zu verwenden. Diese Einteilung ist auch die Grundlage der Zulassungsbedingungen und der Patienteninformation in den Beipackzetteln, siehe Tabelle G.

Tabelle G: Einteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen nach MedDRA

Bezeichnung	Häufigkeit (%)
sehr häufig	≥ 10
häufig	≥ 1–10
gelegentlich	≥ 0,1–1,0
selten	≥ 0,01–0,1
sehr selten	< 0,01

Bei der Beurteilung der Häufigkeiten sind auch potenzielle regionale Unterschiede zu beachten. Für Fluoropyrimidine wurde im Rahmen großer internationaler Studien gezeigt, dass in den USA signifikant mehr schwere Nebenwirkungen als im Rest der Welt berichtet wurden [138]. Das Problem der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die nationale Situation ist in Kapitel 3.1 dargestellt.

6.5.4 Verzerrungen

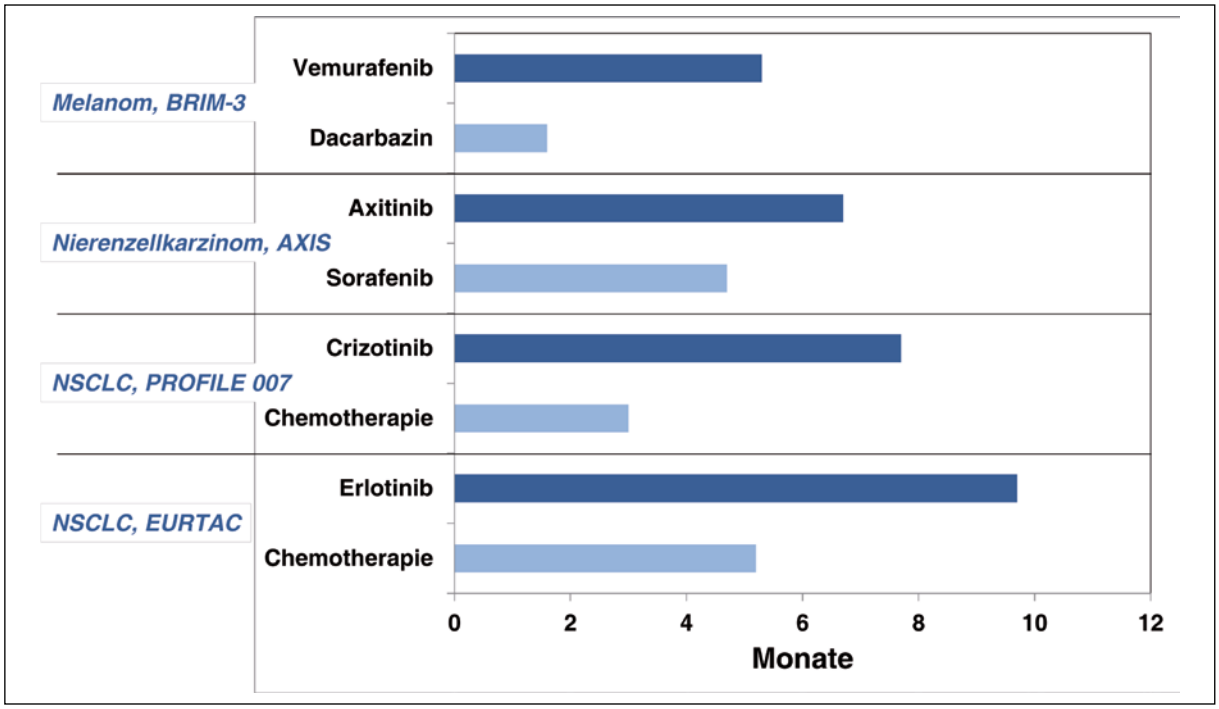
Die in Kapitel 5.3.2 beschriebenen Verzerrungen können auch die Bewertung von Nebenwirkungen beeinträchtigen. Zwei besondere Probleme bei Nebenwirkungen sind

- wiederholtes Auftreten
- ungleiche Expositionsdauer zwischen Studien- und Kontrollarm.

Bei zyklisch applizierten Therapien wird oft nur der schwerste Grad einer spezifischen Nebenwirkung in Dossier und Publikation angegeben. Für den Patienten ist es ein wesentlicher Unterschied, ob eine Nebenwirkung einmalig oder wiederholt bei z. B. 6 Zyklen auftritt.

Das Problem der ungleichen Expositionsdauer trifft auf alle randomisierten Studien zu, bei denen die Therapie bis zum Progression fortgeführt und die progressionsfreie Zeit signifikant gegenüber der Kontrolle verlängert wird. Am Beispiel von 4 aktuellen Studien ist das in Abbildung 14 graphisch dargestellt.

Abbildung 14: Ungleiche Verlaufsdauer beim Vergleich von zwei wirksamen Therapieformen



MelanomStudie BRIM-3 [50]; Nierenzellkarzinom – Studie AXIS [216]; NSCLC – nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Studie PROFILE 007 [235]; NSCLC – nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Studie EURTAC [221];

In den Studien wurde das neue Arzneimittel jeweils gegen eine wirksame Vergleichstherapie getestet. In allen 4 Studien war die progressionsfreie Überlebenszeit und damit die Expositionszeit gegenüber dem neuen Arzneimittel verlängert. Wenn der Vergleich von Nebenwirkungen ein Endpunkt ist, ergibt sich ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Therapiearmen.

6.5.5 Heterogenität – Vergleich von Subgruppen

Heterogenität und Bildung von Subgruppen wurden in Kapitel 5.3.2.9 diskutiert. In Verfahren der Nutzenbewertung werden von Seiten der Methodiker statistische Tests auch zur Erfassung von Heterogenität bei Nebenwirkungen eingesetzt. Dabei kann z. B. berechnet und berichtet werden, dass schwere Nebenwirkungen häufiger bei älteren als bei jüngeren Patienten auftreten [6, 7]. Subgruppenbildung kann dazu führen, dass für ältere Patienten ein geringerer Nutzen berechnet wird. Eine solche Festlegung kann medizinisch sinnvoll und nachvollziehbar sein. Die Sinnhaftigkeit von Subgruppen muss kritisch bewertet werden.

6.5.6 Klinische Gewichtung

Die klinische Gewichtung der Nebenwirkungen ist entscheidend für die Nutzenbewertung. Aus ärztlicher (und Patienten-) Sicht halten wir neben der rein graduellen CTCAE-Klassifikation eine zusätzliche, inhaltliche Gewichtung für sinnvoll. Eine reine Addition von Nebenwirkungen z. B. der Grade 3 und 4 ist für den Vergleich von zwei Therapiearmen nur eingeschränkt hilfreich, siehe Nutzenbewertung Crizotinib [61, 62, 63]. Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3 / 4, die bei mehr als 5 % der mit Crizotinib behandelten Patienten in der PROFILE 1007-Studie auftraten, waren Transaminasenanstieg (15,7 %), Neutropenie (13,3 %) und Lungenembolie (5,3 %). Im Chemotherapie-Vergleichsarm waren dies Neutropenie (19,3 %) und Anämie (5,3 %). Eine Neutropenie im Grad 3 (mit erhöhtem Pneumonie- und Sepsisrisiko) ist nicht einer klinisch asymptomatischen Transaminasenerhöhung gleich zu setzen.

Auch ist z. B. eine protrahierte Neuropathie Grad 3, die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt, für den Patienten belastender als eine Thrombozytopenie im selben Grad 3, die in der Regel asymptomatisch verläuft.

In der Frühen Nutzenbewertung spielt die Gewichtung der Nebenwirkungen eine gewichtige Rolle. In dem Verfahren zu Cabazitaxel hatte das IQWiG den Nutzen von ‚erheblich' auf ‚beträchtlich' herabgestuft, weil die bei diesem Arzneimittel auftretende Neutropenie als besonders Wert-mindernd beurteilt wurde. Der G-BA stufte dann seinerseits wegen derselben Nebenwirkung den IQWiG-Vorschlag „beträchtlich" auf „gering" herab, wieder wegen der Bewertung der Neutropenie als besonders Risiko. Eine solche Entscheidung aus Angst vor einer – aus internistischer Sicht – gut überwachbaren und beherrschbaren Nebenwirkung zeigt die Relevanz, aber auch die Problematik der Gewichtung.

Wir schlagen vor, sich bei der Bewertung von häufigen und schweren Nebenwirkungen an diesen drei Kriterien zu orientieren:

- Relevanz / Symptomatik
- Behandelbarkeit
- Reversibilität

6.5.7 Patient-Reported Outcome

Die von Ärzten oder Pflegekräften durchgeführte Dokumentation stimmt nicht in allen Punkten mit den von Patienten erlebten Beeinträchtigungen überein [20]. Während sich für die meisten Symptome eine hohe Konkordanz zeigt, z. B. bei Erbrechen oder Diarrhoe, werden stärker subjektive Beeinträchtigungen, z. B. Fatigue oder Dyspnoe, in Häufigkeit und Schweregrad nur unvollständig erfasst [19, 133]. Um die Erfassung möglichst nahe am Patienten durchzuführen, wird aktuell als Ergänzung zur CTCAE-Klassifikation ein System für Patient-Reported Outcome von Nebenwirkungen (PRO CTCAE) entwickelt. Diese Grundlage kann auch zur besseren Erfassung von Langzeitnebenwirkungen genutzt werden [19], siehe auch Kapitel 6.5.8.

6.5.8 Langzeitnebenwirkungen

Eine vollständige Kenntnis aller Nebenwirkungen eines neuen Arzneimittels ist bei der Frühen Nutzenbewertung aufgrund der begrenzten Zahl von Patienten, der Selektion der Studienpopulation und der relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten nicht möglich. Die Bewertung ist immer vorläufig.
Bei den Langzeitnebenwirkungen können zwei Formen unterschieden werden:

- persistierend
- neu auftretend, nach einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren.

Beispiele für langfristig persistierende Nebenwirkungen sind Neuropathie oder Infertilität, Beispiele für sich erst spät manifestierende Nebenwirkungen sind Osteoporose, sekundäre Neoplasien, aber auch psychische Belastungsstörungen. Die Therapie-assoziierte Kardiomyopathie ist ein Beispiel für Nebenwirkungen, die sowohl persistieren als auch nach einer klinisch und bildgebend asymptomatischen Latenzzeit manifest werden können.

Durch den Zeitpunkt des Verfahrens liegen umfassende Kenntnisse über Langzeitnebenwirkungen bei der Frühen Nutzenbewertung nicht vor. Da aber auch die neuen gezielten Medikamente oft in anderen Indikationen wirksam und zugelassen sind, ist bei diesen Arzneimitteln ein Rückgriff auf Daten der früheren Zulassungsstudien, auf Register und publizierte Beobachtungen sinnvoll.

6.5.9 Befristung der Festlegung

Der G-BA hat das Instrument der Befristung von Festlegungen im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung. Bei 5 der bisherigen Verfahren in der Hämatologie und Onkologie hat er Fristen zwischen 1 und 5 Jahren festgelegt, siehe Tabelle 11. Die kürzeste Frist wurde bei Vemurafenib festgelegt, nach dem in der Zulassungsstudie bei 18 % der Patienten sekundäre Neoplasien der Haut in Form von Plattenepithelkarzinomen und / oder Keratoakanthomen auftraten [50]. Inzwischen wurde deutlich, dass diese Tumore bei den meisten Patienten mit einer Exzision und ohne Absetzung der Vemurafenib-Therapie behandelt werden können. Die Beurteilung des Schweregrades solcher Nebenwirkungen variiert. Während der IQWiG-Bericht die Nebenwirkungen von Vemurafenib als „erheblich“ bewertet, hat das Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) die Nebenwirkung als „acceptable“ eingestuft [192].

7 Patientenzahl / Therapiedauer

Die Zahl der voraussichtlich zu behandelnden Patienten ist eine Voraussetzung für die Abschätzung der durch das neue Arzneimittel zu erwartenden Kosten. Eine Schätzung wird vom pharmazeutischen Unternehmer bei Einreichung des Dossiers verlangt. Aufgrund des Fehlens eines flächendeckenden, bundesweiten Registers sind die Patientenzahlen in Deutschland bisher ungenau.

Das IQWiG nimmt in seinem Bericht zu diesen Zahlen Stellung. Bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) wird das IQWiG ebenfalls mit einem Bericht zu Patientenzahlen und Therapiedauer beauftragt.

Aus Sicht der Fachgesellschaft ist einzubringen, ob mit einer Änderung der projizierten Patientenzahlen zu rechnen ist. Gründe sind u. a. die parallele Entwicklung weiterer Medikamente (siehe Kapitel 3. 2), die Änderung von Therapieindikationen und eine zu erwartende Steigerung der Patientenzahlen [145].

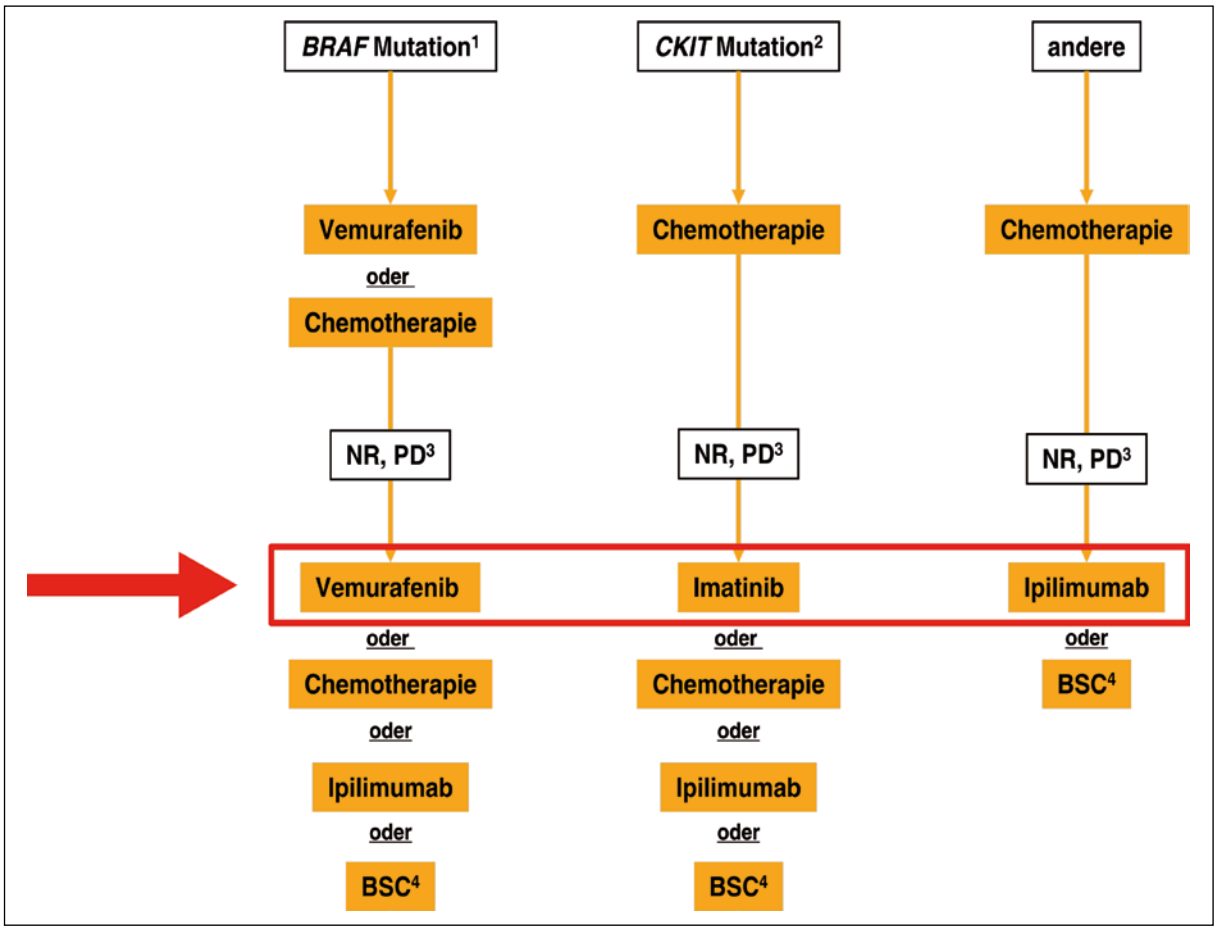
Die Aufnahme der voraussichtlichen Therapiedauer und damit auch mittel- und langfristiger Kosten für das Gesundheitswesen ist auch auf dem Hintergrund der zunehmend intensiven internationalen Diskussion von hoher Relevanz [159].

8 Beispiele

Beispiel 1:
Ipilimumab und Vemurafenib beim fortgeschrittenen Melanom

Ipilimumab (Yervoy®) moduliert die körpereigene Immunabwehr und ist ein wirksames Medikament für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom [50]. Einen Biomarker zur Selektion von Patienten gibt es nicht. Parallel zur Entwicklung von Ipilimumab schritt die Entwicklung gezielter Therapien für molekulargenetisch charakterisierte Subgruppen voran. Bei 40–50 % der Melanom-Patienten sind Mutationen im *BRAF*-Onkogen, bei 1–5 % der Patienten im *CKIT*-Gen nachweisbar. Fast zeitgleich zu Ipilimumab wurde Vemurafenib (Zelboraf®) für die Therapie von Patienten fortgeschrittenem Melanom und Nachweis einer *BRAF*-Mutation zugelassen [144]. Die Verfügbarkeit von Vemurafenib bei Patienten mit *BRAF* V600E- oder V600K- Mutationen und von Imatinib bei Patienten mit *CKIT*-Mutationen führte von einem einheitlichen Therapiealgorithmus zu aktuell folgender Differenzialtherapie [160], siehe Abbildung 5:

Abbildung 5: Medikamentöse Tumortherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom [160]



Legende: [1] BRAF-Mutation – aktivierende Mutationen im BRAF-Gen; [2] CKIT-Mutation – aktivierende Mutationen im CKIT Gen, am häufigsten in akral-lentiginösen und Schleimhautmelanomen; [3] NR – keine Remission, PD – progrediente Erkrankung; [4] BSC – Best Supportive Care;

Relevant im Rahmen einer ökonomisch orientierten Nutzenbewertung ist, dass sich die Zahl der mit Ipilimumab zu behandelnden Versicherten bis auf die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Melanom reduzieren kann. Diese Zahl kann sich durch Sequenztherapie mit konsekutivem Einsatz der verschiedenen neuen Arzneimittel wieder erhöhen. Zum Zeitpunkt der Frühen Nutzenbewertung von Ipilimumab und Vemurafenib lagen hierzu keine Daten vor.

Beispiel 2:
Pixantron beim Aggressiven Non-Hodgkin Lymphom nach mindestens zwei vorherigen Therapieformen – Patientenselektion

Beispiel für eine kritische Abweichung ist Pixantron (Pixuvri®). Pixantron ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom und mindestens zwei vorherigen Therapieformen [203]. In die Zulassungsstudie wurden Patienten eingeschlossen, die in Deutschland empfohlene und wirksame Therapieformen noch nicht erhalten hatten.

Voraussetzung für die Zulassung und Basis der Frühen Nutzenbewertung war die PIX301 Studie. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monochemotherapie nach Wahl der beteiligten Zentren getestet. Pixantron führte zu einer signifikanten Verbesserung der Rate kompletter Remissionen und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

90 % der Patienten der Studie PIX301 hatten ein B-Zell-Lymphom, aber nur 55 % waren mit dem Anti-B-Zell Antikörper Rituximab vorbehandelt. In Deutschland gehört die Kombination mit Rituximab zum Standard in der Erstlinientherapie [80]. Rituximab-refraktäre Patienten sprechen schlechter auf eine Zweitlinientherapie an. Das zeigte sich auch in PIX301 mit einer Rate kompletter Remission von 18,4 % nach Rituximab-Exposition vs. 31,2 % bei Patienten ohne vorherige Rituximab-Therapie.

Ebenfalls ist in Deutschland die autologe Stammzelltransplantation Standard in der Zweitlinientherapie von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom für Patienten < 60–70 Jahre ohne signifikante Komorbidität. In der PIX301-Studie lag das mediane Alter bei 59 Jahren, aber nur bei 16 % der Patienten war eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt worden.

Diese beiden Kriterien deuten daraufhin, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der PIX301 Studie nicht dem in Deutschland üblichen Standard zur Definition therapierefraktärer Patienten mit Eignung für eine experimentelle Therapie entsprachen. Insbesondere waren Therapieformen nicht eingesetzt worden, die zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens führen können.

Beispiel 3:
Tyrosinkinase-Inhibitoren beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit EGFR aktivierenden Mutationen

Das Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ist aktuell ein Paradebeispiel für den Einzug molekulargenetisch stratifizierter Therapie in die Onkologie. Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (Iressa®) sind hochwirksame Arzneimittel bei dieser Erkrankung, aber nur bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Der Krankheitsverlauf ist unterschiedlich bei asiatischen und nicht-asiatischen Patienten. Schon in der ersten randomisierten Studie zur Wirksamkeit von Gefitinib bei mit Zytostatika vorbehandelten Patienten lag die Remissionsrate von japanischen Patienten mit 27,5 % signifikant höher als die 10,5 % der nicht-japanischen Patienten [108]. Die darauf zunächst folgenden, randomisierten klinischen Studien unter Berücksichtigung des EGFR-Mutationsstatus wurden an Patienten aus dem asiatischen Raum durchgeführt [175, 181]. Die Ergebnisse zu Gefitinib und Erlotinib sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Tyrosinkinase-Inhibitoren beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom

Erstautor /Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[4] (HR[3])	ÜL[5] (HR[3])
Mok, 2009 [181] Fukuoka, 2011 [107]	NSCLC,[6] EGFR-Mutation	CarPac[7]	Gef	261	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5[8] 0,48[10] p < 0,001	21,9 vs 21,6 n. s.[9]
Maemondo, 2010 [175]	NSCLC, EGFR-Mutation	CarPac	Gef	230	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 0,30 p < 0,001	23,6 vs 30,5 n. s.
Rosell, 2012 [221]	NSCLC, EGFR-Mutation	CisDoc oder CisGem	Erl	174	10,5 vs 54,7	5,2 vs 9,7 0,37 p < 0,0001	19,5 vs 19,3 n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] HR – Hazard Ratio; [4] PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit – Zeit bis zum Progress, in Monaten; [5] ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; [7] Therapie: Car – Carboplatin; Cis – Cisplatin, Doc – Docetaxel, Er – Erlotinib, Gef – Gefitinib, G – Gemcitabin, Pac – Paclitaxel; [8] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [9] n. s. – nicht signifikant; [10] Hazard Ratio für Neue Therapie;

In den beiden Studien an asiatischen Patienten lagen die Remissionsraten unter Gefitinib mit 71,2 und 73,7 % sehr nahe beieinander. Der Unterschied zu dem Patientenkollektiv in Deutschland wird bei Betrachtung der Ergebnisse im Chemotherapie-Kontrollarm deutlich. Die Remissionsraten lagen für die asiatischen Patienten bei 30,7 bzw. 47,3 %. Eine derart hohe Sensitivität gegenüber Chemotherapie wurde in Europa und in Deutschland auch in früheren Studien nicht beobachtet [131]. Die Studie zur Wirksamkeit von Erlotinib bei europäischen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden EGFR-Mutationen wurde 2012 von Rosell et al. publiziert [221]. Der zusätzliche Nutzen von Erlotinib im Vergleich zu Chemotherapie war vergleichbar, aber die Remissionsraten lagen bei den europäischen Patienten „nur“ bei 54,7 und damit um absolut 20 % niedriger als in der japanischen Studie. Das könnte auf eine geringere Wirksamkeit von Erlotinib im Vergleich zu Gefitinib zurückzuführen sein. Wahrscheinlicher ist eine Unterschiedlichkeit des Krankheitsverlaufs: Bei den europäischen Patienten wurde in dem auch nach deutschen Leitlinien adäquaten Chemotherapie-Kontrollarm nur eine Remissionsrate von 10,5 % erreicht wurde, signifikant niedriger als bei den asiatischen Patienten. Auch die mediane Gesamt-Überlebenszeit war im Kontrollarm um 4 Monate, im Kinaseinihibitorarm um 11 Monate kürzer [175, 221].

Beispiel 4:
Vandetanib beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Die Frage nach der Vergleichbarkeit von Therapieindikationen stellte sich bei der Frühen Nutzenbewertung von Vandetanib (Caprelsa®) [251, 252]. Der pharmazeutische Unternehmer beantragte die Feststellung eines Zusatznutzens für Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom im lokal fortgeschrittenen, nicht operablen oder metastasierten Stadium. In Deutschland wird darüber hinaus die Behandlung nur bei symptomatischen Patienten empfohlen.

Grundlage der Nutzenbewertung war eine randomisierte Phase III-Studie [265]. Die Daten zu Vandetanib sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Dargestellt werden auch die Ergebnisse einer ähnlich konzipierten Studie mit dem bisher nicht zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitor Cabozantinib in derselben Indikation [232]. Der Unterschied der beiden Studien liegt in den Einschlusskriterien. Während in der Studie zu

Vandetanib alle Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen wurden, wurden bei Cabozantinib nur Patienten mit zusätzlich bildgebend dokumentiertem Progress aufgenommen.

Tabelle 3: Tyrosinkinase-Inhibitoren beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[4] (HR[3])	ÜL[5] (HR[3])
Wells, 2012 [265]	medulläres Schilddrüsenkarzinom, fortgeschritten	Placebo	Van[7]	331	13 vs 45[8] p < 0,001	19,3 vs 30,5 0,46[10] p < 0,001	0,89 n. s.[9]
Schöffski, 2012 [232]	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabo	330	0 vs 28 p < 0,0001	4,0 vs 11,2 0,28 p < 0,0001	n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] HR – Hazard Ratio; [4] PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit – Zeit bis zum Progress, in Monaten; [5] ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [7] Therapie: Cab – Cabozantinib, Van – Vandetanib; [8] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [9] n. s. – nicht signifikant; [10] Hazard Ratio für Neue Therapie;

Der Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem MTC ist interindividuell sehr unterschiedlich. Das Krankheitsspektrum reicht von Patienten mit mehrjährig stabilem Verlauf bis zu Patienten mit rasch progredienter Metastasierung. Es wurde bisher nicht gezeigt, dass der frühzeitige Beginn einer systemischen Therapie – z. B. bei Anstieg von Calcitonin – die progressionsfreie oder die Gesamtüberlebenszeit verlängert.

Auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen medikamentöser Tumortherapie wird der Beginn einer systemischen Behandlung nur empfohlen bei progredienter Erkrankung mit hoher Tumorlast und / oder ausgeprägter Symptomatik. Weitere individuelle Kriterien für einen Therapiebeginn können große Tumorlast oder drohende Komplikationen, z. B. eine pathologische Wirbelkörperfraktur, sein.

Der Unterschied des Vorgehens wird in Tabelle 3 im Vergleich der beiden Studien deutlich. Bei Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und bildgebendem Progress (Cabozantinib) verlängerte sich die progressionsfreie Überlebenszeit von 4,0 auf 11,2 Monate (HR 0,28), während er sich bei Behandlung aller Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung von 19,3 auf 30,5 Monate (HR 0,46) verlängerte. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in beiden Studien nicht signifikant verändert.

Der Vergleich der beiden Studien lässt den Schluss zu, dass die Behandlung aller Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom zu einer Übertherapie ohne Verbesserung der Überlebenszeit führt.

Beispiel 5
Direkte orale Antikoagulanzien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine häufige Erkrankung. Die Prävalenz in hoch entwickelten Staaten wird auf 1,5 – 2,0 % geschätzt. Vorhofflimmern ist mit einem fünffach erhöhten Risiko für einen Schlaganfall, mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Standard in der Prophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen war bisher die prophylaktische Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. Sie reduzieren das Schlaganfall-Risiko um etwa zwei Drittel. Als medikamentöse Alternative wird auch Acetylsalicylsäure (Aspirin®) eingesetzt.

Der klinische Bedarf an Alternativen zur Therapie mit den Vitamin-K-Antagonisten hat zur Entwicklung neuer direkter oraler Antikoagulantien geführt. Seit 2009 wurden die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu drei Substanzen publiziert [56, 57, 129, 199]. Alle drei Arzneimittel (Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®)) wurden gegen Vitamin-K-Antagonisten getestet, siehe Tabelle 4.

Für Apixaban wurde zusätzlich eine Studie bei Patienten initiiert, die nicht für die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet waren [57]. Der Vergleichsarm enthielt Acetylsalicylsäure. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, nachdem sich nach 104 Ereignissen ein Vorteil für den Apixaban-Arm abzeichnete. Nach weiteren 3 Monaten und insgesamt 164 Ereignissen wurde die Studie auf Empfehlung des Data and Safety Monitoring Committee abgebrochen.

Tabelle 4: Orale Antikoagulation bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten-selektion	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Schlaganfall, systemische Embolie (%)	Schwere Blutung (%)
Connolly, 2009 [56]	RE-LY	nach $CHADS_2$-Score	Warfarin	Dabigatran 150 mg	12.098	1,69 vs 1,112 0,66[4] p < 0,001 Üb[5]	3,36 vs 3,31 0,93 n. s.[3]
Connolly, 2009 [56]	RE-LY	nach $CHADS_2$-Score	Warfarin	Dabigatran 110 mg	12.037	1,69 vs 1,53 0,91 p < 0,001 NU[6] n. s. Üb	3,36 vs 2,71 0,80 p = 0,003
Patel, 2011 [199]	ROCKET AF	nach $CHADS_2$-Score	Warfarin	Rivaroxaban	14.264	2,42 vs 2,12 0,88 p < 0,001 NU n. s. Üb	3,45 vs 3,6 n. s.
Granger, 2011 [129]	ARISTOTLE	nach $CHADS_2$-Score	Warfarin	Apixaban	18.201	1,6 vs 1,27 0,79 p < 0,001 NU p = 0,01 Üb	3,09 vs 2,13 0,69 p < 0,001

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten-selektion	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Schlaganfall, systemische Embolie (%)	Schwere Blutung (%)
Connolly, 2011 [57]	AVERROES	nach $CHADS_2$-Score, nicht geeignet für Vitamin K Antagonisten	Acetyl-salicyl-säure	Apixaban	5.599	3,7 vs 1,6 0,45 $p < 0{,}001$	1,4 vs 1,2 n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; [3] n. s. – nicht signifikant; [4] HR – Hazard Ratio, Vorteil für neue Therapie, Vorteil für Kontrolle; [5] Üb – Überlegenheit; [6] NU – Nicht-Unterlegenheit;

Ein Vergleich mit den anderen drei Studien zur Ermittlung des „wahren" Nutzens von Apixaban im Vergleich mit Acetylsalicylsäure ist bisher nicht möglich. Alle anderen Studien nutzten Vitamin-K-Antagonisten im Vergleichsarm.

Standard in der Prophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen ist die prophylaktische Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, in Deutschland in der Form von Phenprocoumon (Marcumar@) bei Risikopatienten. Die erforderliche Dosierung von Phenprocoumon ist starken interindividuellen Schwankungen unterworfen und muss regelmäßig durch Kontrolle der Blutgerinnung überwacht werden. Phenprocoumon reduziert das Schlaganfall-Risiko um etwa zwei Drittel. Allerdings profitieren nur Patienten mit einer Dosierung im definierten therapeutischen Bereich von der Prophylaxe. Große retrospektive Studien deuten an, dass die Zeit im therapeutischen Bereich bei 70 % liegen sollte. Patienten mit einem INR > 3,0 haben ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko [110, 185, 193, 263].

Tabelle 5 zeigt die Therapieadhärenz der oralen Antikoagulation für Länder mit mehr als 100 in die jeweiligen Studien eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 5: Mittlerer Anteil der Zeit im therapeutischen Bereich unter der Behandlung mit Warfarin im Rahmen der ARISTOTLE- und der RE-LY-Studie [57, 129]

	ARISTOTLE		RE-LY
Land / Kontinent	Anzahl Patienten	TTR1	TTR1
Australien	166	68	74
Brasilien	353	53	54
China	422	51	55
Deutschland	431	61	67
Indien	302	38	49
Japan	161	59	58
Kanada	539	65	71
Niederlande	155	64	70

	ARISTOTLE		RE-LY
Land / Kontinent	**Anzahl Patienten**	**TTR1**	**TTR1**
Polen	157	58	57
Russland	896	49	53
Schweden	111	74	77
Spanien	116	54	66
Ukraine	480	4	72
USA	1720	64	66
Vereinigtes Königreich	216	64	72

Legend: [1] TTR – Time in Therapeutic Range, Zeit im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 in % der Zeit;

In der ARISTOTLE-Studie zur Wirksamkeit von Apixaban wurde der angestrebte therapeutische Bereich im Durchschnitt zu 57 % der Behandlungszeit erreicht. Die Schwankungen zwischen Ländern, die mindestens 100 Patienten in die Studie eingeschlossen hatten, lagen zwischen 38 % (Indien) und 74 % (Schweden).

In der RE-LY-Studie zur Wirksamkeit von Dabigatran wurde die TTR etwas anders berechnet. Die Schwankungen zwischen Ländern waren auch hier erheblich und lagen bei 49 % (Indien) und 77 % (Schweden). In der RE-LY Studie berechneten die Autoren, dass Dabigatran den Vitamin-K-Antagonisten nicht überlegen war bei Patienten in den oberen Quartilen der TTR (Time in Therapeutic Range).

In allen Studien lag die mittlere Zeit im therapeutischen Bereich deutlich unter dem als erforderlich angesehenen Wert [239]. Bei den im Rahmen der ARISTOTLE-Studie in Deutschland behandelten Patienten wich die mittlere Zeit im therapeutischen Bereich mit 61 % nicht signifikant vom Mittelwert der Gesamtstudie ab.

Die Daten zeigen die Bedeutung der Therapieadhärenz in unterschiedlichen Ländern und Regionen für die Nutzenbewertung eines Medikamentes.

Beispiel 6:
Decitabin bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

Decitabin ist ein effektives Medikament zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) (≥ 20 % Blasten) [158]. Bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, führt es zur Reduktion krankheitsbezogener Parameter, zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und möglicherweise auch zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Die Zulassungsstudie (DACO-016) umfasste 485 Patienten. Die AML war definiert durch ≥ 20 % Blasten im Knochenmark. Als Kontrollarm war eine Behandlung mit Cytarabin oder Best Supportive Care festgelegt. Supportive Therapie bedeutet bei AML-Patienten vor allem die Gabe von Erythrozyten- bzw. Thrombozyten-Konzentraten sowie antibiotische Therapie. Durch die seit den 90er Jahren erstellten Leitlinien der AGIHO (Arbeitskreis für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO) ist der Standard der supportiven Therapie in Deutschland hoch. Auch der zahlenmäßige Einsatz von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten liegt in Deutschland hoch [141].

45,7 % der Patienten in der Zulassungsstudie wurden in osteuropäischen Zentren behandelt, nur 17,5 % der Patienten kamen aus Westeuropa. In einer Subgruppen-Analyse der Überlebenszeit nach geographischem Hintergrund lag die Hazard Ratio zugunsten von Decitabin für die osteuropäischen Patienten bei 0,75, für die westeuropäischen Patienten bei 1,03 [68, 69]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Durchführung der supportiven Therapie auf die Unterschiede der Überlebenszeit zu Ungunsten des Kontrollarms ausgewirkt hat.

Beispiel 7:
Idarubicin bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

In drei randomisierten und im Jahr 1992 und 1992 publizierten Studien war das neue Anthrazyklin Idarubicin gegen den bisherigen Standard Daunorubicin getestet worden [27, 260, 266]. Für Daunorubicin wurde die relativ niedrige Dosierung von 45 mg / m² gewählt. In allen drei Studien erreichte Idarubicin eine signifikant höhere Remissionsrate, Die mittlere Überlebenszeit wurde ebenfalls verlängert, in zwei Studien signifikant bei $p < 0,05$. Idarubicin wurde zur Therapie der AML zugelassen. Eine umfangreichere, im Jahr 2009 publizierte Studie verglich Idarubicin gegen Daunorubicin in einer Dosierung von 50 mg / m² und zeigte keinen Unterschied in der Überlebensrate, in der Remissionsrate sogar einen statistisch signifikanten Vorteil von Daunorubicin [Mandelli].

Tabelle 7: Idarubicin in der Induktionstherapie der Akuten Myeloischen Leukämie

Erstautor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2] (%)	KFÜ[3]	ÜL[4]
Berman, 1991 [27]	Erstdiagnose 16-60 Jahre	Cyt + Dau[5] (45)	Cyt + Id	130	58 vs 80[6] p = 0,005		13,5 vs 19,5 p = 0,025
Wiernik, 1992 [266]	Erstdiagnose ≥ 15 Jahre	Cyt + Dau (45)	Cyt + Id	214	59 vs 70 p = 0,028	8,4 vs 9,4 p = 0,021	8,7 vs 12,9 p = 0,038
Vogler, 1992 [260]	Erstdiagnose ≥ 15 Jahre	Cyt + Dau (45)	Cyt + Id	218	65 vs 71 p = 0,03	9 vs 13 n. s.[7]	9 vs 11 p = 0,09
Mandelli, 2010 [176]	Erstdiagnose 15 – 60 Jahre	Cyt + Dau (50)	Cyt + Id	1438	68,7 vs 66,9 p = 0,028	n. s.	31,4 vs 34,3[8] n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] KFÜ – krankheitsfreie Überlebenszeit – Zeit bis zum Rezidiv, in Monaten; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet; [5] Therapie: Cyt – Cyatarabin; Dau – Daunorubicin (Dosierung in mg / m² in Klammern), Ida – Idarubicin; [6] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [7] n. s. – nicht signifikant; [8] Überlebende nach 5 Jahren in %;

In Deutschland war Daunorubicin seit den 80er Jahren in einer Dosierung von 60 mg / m² eingesetzt worden. An den Zulassungsstudien waren keine deutschen Zentren beteiligt.

Beispiel 8:
Pixantron beim aggressiven Non-Hodgkin Lymphom nach mindestens zwei vorherigen Therapieformen – Vergleichstherapie

Pixantron gehört zur Gruppe der Anthracenedione, chemisch verwandt mit den Anthrazyklinen. Ziel der Entwicklung von Pixantron war ein Arzneimittel mit der hohen Wirksamkeit der Anthrazykline, aber ohne deren kurz- und langfristige, kardiale Nebenwirkungen [206, 207]. In der PIX301 Studie wurde die Wirksamkeit von Pixantron bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom und mindestens

zwei vorherigen Therapieformen getestet [203]. Vergleichsarm war eine Monochemotherapie nach Wahl der beteiligten Zentren. Pixantron führte zu einer signifikanten Verbesserung der Rate kompletter Remissionen und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

In Tabelle 9 sind die Arzneimittel der vom G-BA festgesetzten Vergleichstherapie, die im Kontrollarm der Zulassungsstudie eingesetzten und die in Deutschland verwendeten Arzneimittel gegenübergestellt.

Tabelle 9: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen in der Drittlinientherapie

Vergleichstherapie des G-BA	Kontrollarm der Zulassungsstudie [203]	Dossier des pU (Marktstudie 3. Linie) [206]
Bleomycin	Oxaliplatin 45 %	Bendamustin ± Rituximab 28 %
Cyclophosphamid	Ifosfamid 18 %	Fludarabin/Cyclophosphamid 15 %
Etoposid	Vinorelbin 16 %	Bortezomib ± Rituximab 13 %
Ifosfamid	Etoposid 13 %	Dexamethason / hochdosiertes Cytarabin / Cisplatin 8 %
Methotrexat	Mitoxantron 6 %	Ifosfamid / Carboplatin / Etoposid 8 %
Mitoxantron		
Rituximab		
Trofosfamid		
Vincristin		
Vinblastin		
Vindesin		

Der Vergleich zeigt zum einen, dass Patienten mit aggressivem Lymphom in Deutschland auch in einer fortgeschrittenen Behandlungssituation eher eine kombinierte Chemotherapie als eine Monotherapie erhalten. Dazu passt die klinische Erfahrung, dass die behandelnden Ärzte bei dieser oft rasch und symptomatisch verlaufenden Krankheitsentität eine grundsätzliche Entscheidung zwischen weiterer antineoplastischer Therapie und Best Supportive Care treffen. Bei Entscheidung für weitere antineoplastische Therapie wird bei Patienten in ausreichend gutem Allgemeinzustand eine intensivere Behandlung bevorzugt. Die Kombinationstherapie entspricht auch den Empfehlungen internationaler Leitlinien [91].

Der Vergleich zeigt zum anderen, dass die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach dem Zulassungsstatus auch nicht die Behandlungsrealität in den Zentren der Zulassungsstudie widerspiegelt. 61 % der Patienten erhielten Oxaliplatin oder Vinorelbin. Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie umfasst seit Jahrzehnten zugelassene Medikamente, nicht den Stand des Wissens. Ein substanzieller Teil der im Rezidiv wirksamen Medikamente ist in dieser Indikation nicht zugelassen, wird aber empfohlen.

Beispiel 9:
Crizotinib beim ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Ein Beispiel für die Unvollständigkeit von Daten ist die Diskussion über den Nutzen von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. In seinem Bericht Nr. 151 war das IQWiG zu dem Schluss gekommen, dass sowohl für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, als auch für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist, ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Seitens der Fachgesellschaft war diese Schlussfolgerung nicht nachvollziehbar [62]. Crizotinib ist ein hochwirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einem ALK-Rearrangement. Es steigert die Remissionsrate von 20 auf 65 %, die progressionsfreie Überlebenszeit von 3,0 auf 7,7 Monate, und lindert krankheitsbezogene Symptome.

In dem IQWiG-Bericht war der Einfluss von Crizotinib auf die Morbidität fast nicht bewertet worden. Hintergrund war auch, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers neuere Auswertungen zum Einfluss von Crizotinib auf die Symptomatik der Erkrankung und auf die Lebensqualität der Patienten nicht enthielt. Die Experten kannten diese Daten, nachdem sie im Herbst 2012 auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) prominent präsentiert worden waren [28].

Die Kritik an dem Bericht, auch bei der Anhörung zu Crizotinib im Gemeinsamen Bundesausschuss, führte zu einer Nachlieferung von Daten seitens des Pharmazeutischen Unternehmers, zu einem Addendum als IQWiG-Bericht Nr. 162 vom 15. April 2013 [62], und letztlich zur Bewertung „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ im Vergleich zur Chemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed“.

Beispiel 10
Abirateron bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, vor Docetaxel

Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Unter fortgesetzter Androgensuppression entwickelt sich nach interindividuell sehr variabler Zeit eine Kastrationsresistenz. Bis 2011 war die einzige Therapieoption, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen worden war, die Gabe von Docetaxel [202]. In einer randomisierten klinischen Studie wurde der Wert von Abirateron bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf untersucht, siehe Tabelle 16.

Tabelle 16: Medikamentöse Therapie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Erst-autor	Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2] (%)	PFÜ[3]	ÜL[4]	ÜL HR[5] vorge-sehener Endpunkt
Ryan, 2013 [224]	vor Doc	Placebo	Abi[6]	1088	24 vs 62[7] p < 0,001	8,3 vs 16,5 0,53[9] p < 0,001	27,2 vs n. e.[8] 0,75 p < 0,01	HR 0,80
De Bono, 2010 [66]	nach Doc	Mit	Cab	755	4,4 vs 14,4 p = 0,0005	1,4 vs 2,8 p < 0,0001	12,7 vs 15,1 0,74 p < 0,0001	HR 0,75
De Bono, 2011 [67]	nach Doc	Placebo	Abi	1195	3 vs 14 p < 0,001	3,6 vs 5,6 p < 0,001	10,9 vs 14,8 0,65 p < 0,001	HR 0,80
Scher, 2012 [229]	nach Doc	Placebo	Enz	1199	1,3 vs 30 p < 0,001	2,9 vs 8,3 p < 0,001	13,6 vs 18,4 0,631 p < 0,0001	HR 0,76

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; [5] HR – Hazard Ratio; [6] Therapie: Abi – Abirateron, Cab – Cabazitaxel, Doc – Docetaxel, Enz – Enzalutamid; [7] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [8] n. e. – not evaluable, nicht auswertbar; [9] Hazard Ratio in grüner Farbe – Vorteil für Neue Therapie;

Die Überlebenszeit wird durch Abirateron statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert. Diese Daten haben im Dezember 2012 zur Zulassung von Abirateron in dieser Indikation geführt.

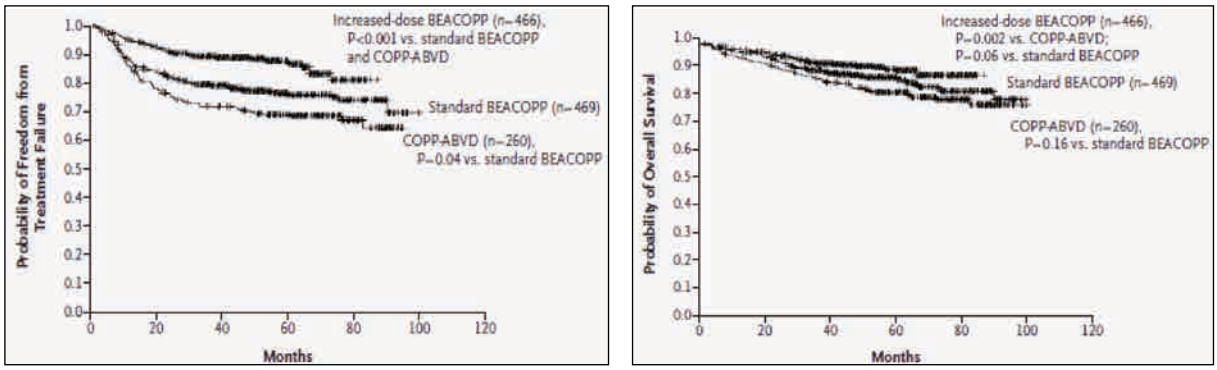
Obwohl das Überleben in dieser Studie signifikant verbessert wurde, waren die Daten im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers – wie auch in der Publikation dieser Studie im New England of Medicine [224] – unvollständig. Crossover vom Kontroll- in den Verum-Arm war in der COU-AA-302 Studie nach der Zwischenanalyse empfohlen worden. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlten Zahlen zum Crossover. In der Publikation wurde aufgelistet, dass 10 % der Patienten im Kontroll- aber auch bei 5 % der Patienten im Verum-Arm im weiteren Krankheitsverlauf Abirateron erhielten. Es ist möglich, dass hier kein Crossover sondern der Einsatz von Abirateron nach Docetaxel dokumentiert wurde. Wenn ein substanzieller Anteil von Patienten auch im Kontroll-Arm Abirateron erhalten hat, ändert sich die Aussage der Studie: inhaltlich wäre dann der zeitlich frühe Einsatz gegen einen späten Einsatz bei stärker symptomatischen Patienten getestet worden.

Beispiel 11
Langfristige Nachbeobachtung: Hodgkin Lymphom, hohes Risiko

Die Ergebnisse der 2003 publizierten Studien der German Hodgkin Study Group haben den Standard für die Therapie von Patienten mit hohem Rezidivrisiko gesetzt [75]. Die intensivierte Therapie mit BEACOPP eskaliert führt zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens, verglichen mit dem bisherigen Standard COPP-ABVD, siehe Abbildung 10. Dieser Unterschied war in der Freedom From Treatment Failure bereits deutlich früher erkennbar.

Abbildung 10: Vergleich von drei Therapieschemata bei Patienten mit Hodgkin Lymphom und hohem Rezidivrisiko [75]

Freedom From Treatment Failure **Überleben**

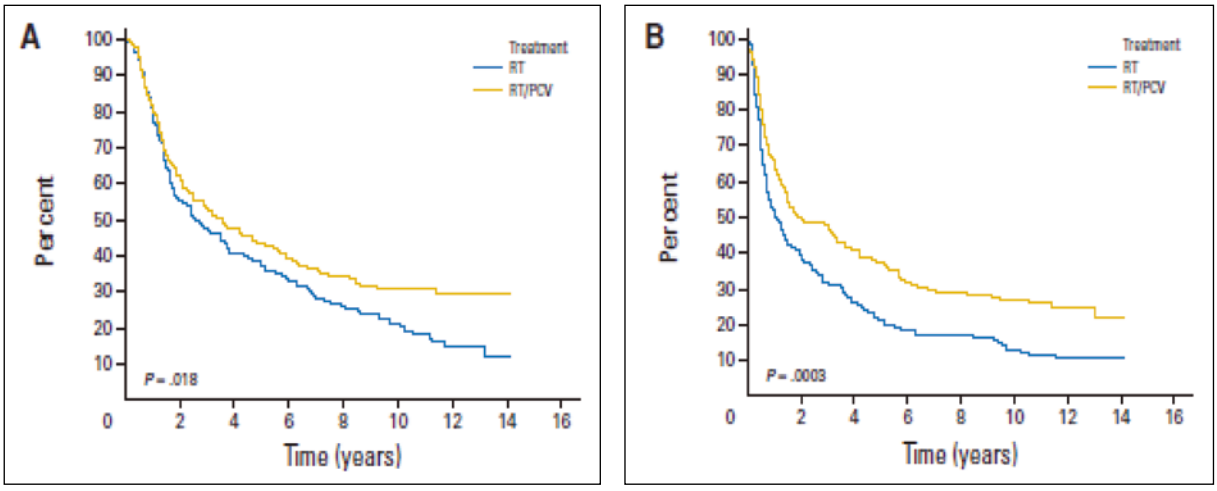


Beispiel 12
Langfristige Nachbeobachtung: adjuvante Chemotherapie bei anaplastischem Oligodendrogliom

Beeindruckende aktuelle Beispiele sind auch zwei im Jahr 1994 von der RTOG [46] bzw. 1995 von der EORTC [250] initiierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie mit 6 Zyklen Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV) bei Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom. Die Rekrutierung beider Studien wurde 2002 abgeschlossen. Fast 20 Jahre nach Start wurden die Ergebnisse im Juni 2012 als Abstracts und im Januar 2013 in einem Peer-Review-Journal publiziert. Die adjuvante Therapie mit PCV führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom, siehe Abbildung 11.

Abbildung 11: Einfluss der adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom nach Radiotherapie [250]

Progressionsfreies Überleben **Überleben**

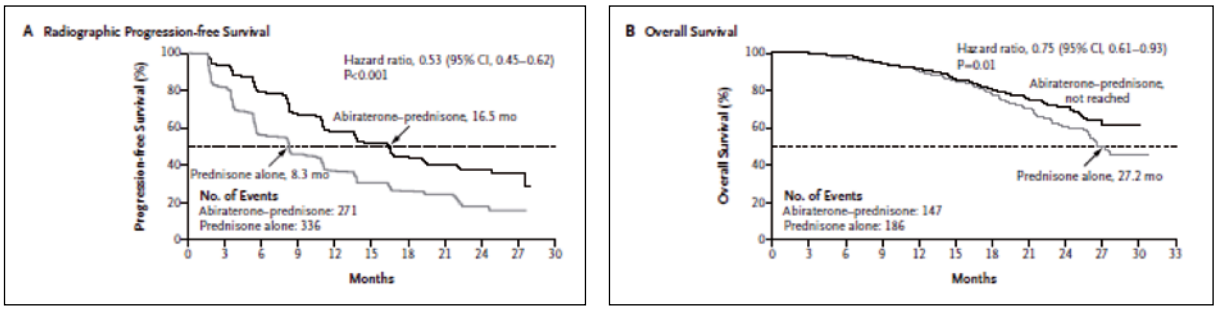


Beispiel 13
Erfassung des Endpunktes progressionsfreies Überleben bei Abirateron für die Therapie des kastrationsfraktären Prostatakarzinoms

Eine Schwäche des Parameters progressionsfreies Überleben bei Verwendung von bildgebender Diagnostik oder von Laboranalysen ist die Abhängigkeit der Detektion von Progress vor allem zu den prädefinierten Kontrollzeitpunkten. Ein aktuelles Beispiel sind die Ergebnisse der COU-AA-302-Studie

bei Männern mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem und asymptomatischem oder gering symptomatischem Prostatakarzinom. In dieser randomisierten klinischen Studie wurde das antihormonell wirksame Abirateron vor Einsatz einer Docetaxel-Chemotherapie getestet. Patienten im Kontrollarm erhielten Placebo. Einer der Endpunkte war radiologisch dokumentierter Progress, beurteilt von einem Radiologen ohne Kenntnis der Patienten und der Zuordnung im Studienarm. Patienten wurden in dreimonatigen Kontrollintervallen untersucht. Entsprechend zeigen die Verlaufskurven des progressionsfreien Überlebens eine Stufe nach jeweils drei Monaten, während die Überlebenskurve den erwartet kontinuierlichen Verlauf hat, siehe Abbildung 12.

Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben bei Abirateron vs. Placebo in der Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms [224]



Beispiel 14
Nebenwirkungen von Fidaxomicin bei Clostridium difficile Infektionen

Ein Beispiel für die Notwendig- und potenziell Schwierigkeit dieser Abgrenzung war die Frühe Nutzenbewertung von Fidaxomicin für die Behandlung der Clostridium difficile Infektion und wurde in der Anhörung thematisiert. Im Verum-Arm beider Zulassungsstudien war die angegebene Rate von während der Therapie aufgetretener unerwünschter Ereignisse mit 75 % hoch, auch die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse mit 26,5 %. Diese hohen Raten waren vor allem durch die schwere Grundkrankheit eines Teils der eingeschlossenen Patienten bedingt, u. a. Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Entsprechend lagen die Raten unerwünschter Ereignisse im Kontroll-Arm auch bei 71,5 %, mit Grad 3 / 4 bei 22,3 %. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen waren in beiden Zulassungsstudien insgesamt und in den einzelnen Punkten nicht signifikant und bestätigen die klinische Erfahrung, nach der dieses oral verabreichte und aus dem Gastrointestinaltrakt nicht resorbierte Medikament gut verträglich ist.

Tabelle 27: Fidaxomicin bei Patienten mit Clostridium difficile-Infektion

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Nebenwirkungen (%)	schwere Nebenwirkungen (%)
Louie, 2011 [173]	Clostridium difficile Infektion	Vancomycin	Fidaxomicin	629	60,4 vs 62,3[2] n. s.[3]	24,1 vs 25,0 n. s.
Cornely, 2012 [58]	Clostridium difficile Infektion, alle	Vancomycin	Fidaxomicin	535	71,5 vs 75,0 n. s.	22,3 vs 26,5 n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; [3] n. s. – nicht signifikant;

Beispiel 15
Unvollständigkeit der Dokumentation von Nebenwirkungen bei Ruxolitinib

Ein Beispiel für die mögliche Unvollständigkeit der Erfassung von Nebenwirkungen in Zulassungsstudien trat bei der Frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib auf [222, 223]. Das Medikament ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit symptomatischer Myelofibrose. Ein Teil der Patienten leidet nach Absetzen der Medikation an einem Entzugssyndrom. Diese Nebenwirkung wurde übereinstimmend von Hämatologen berichtet, die eine größere Zahl von Patienten mit dieser Erkrankung behandeln. In den beiden Zulassungsstudien taucht dieses unerwünschte Ereignis nicht auf. Beschrieben wird das ‚Ruxolitinib Withdrawal Syndrome' auch in einer vom Sponsor der Studien unabhängigen Publikation der Patienten, die an der Mayo Clinic in Rochester in die Zulassungsstudien eingeschlossen wurden [245].

Anhang

Tabellen

Tabelle 1: Indikationen der medikamentösen Tumortherapie
Tabelle 2: Tyrosinkinase-Inhibitoren beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)
Tabelle 3: Tyrosinkinase-Inhibitoren beim medullären Schilddrüsenkarzinom
Tabelle 4: Orale Antikoagulation bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern
Tabelle 5: Mittlerer Anteil der Zeit im therapeutischen Bereich unter der Behandlung mit Warfarin im Rahmen der ARISTOTLE und der RE-LY Studie
Tabelle 6: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie
Tabelle 7: Idarubicin in der Induktionstherapie der akuten myeloischen Leukämie (AML)
Tabelle 8: Abweichungen in der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie
Tabelle 9: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen in der Drittlinientherapie
Tabelle 10: Klinische Studien als Grundlage der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie
Tabelle 11: Bewertung der Dossiers bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung durch pU, IQWiG und G-BA
Tabelle 12: Mängel in der Durchführung von randomisierten klinischen Studien zur Antikoagulation von Tumorpatienten
Tabelle 13: Patienten-relevante Endpunkte in Studien zum Einfluss von Gemcitabin als Mono- und Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom
Tabelle 14: Ergebnisse und Crossover bei Studien mit Kinase-Inhibitoren in palliativer Therapiesituation
Tabelle 15: Crossover bei Studien in der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom
Tabelle 16: Medikamentöse Therapie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom
Tabelle 17: Inverse Probability of Censoring Weighted Analyse bei Studien in der Onkologie
Tabelle 18: Durchführung von Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie bei häufigen soliden Tumoren
Tabelle 19: Datenbasis iOMEDICO-Tumorregister
Tabelle 20: Zulassung neuer Substanzen als Arzneimittel in der Onkologie durch die European Medicines Agency seit 2009
Tabelle 21: Krankheitsfreies und Ereignisfreies Überleben als Surrogatparameter für Überleben
Tabelle 22: Progressionsfreies Überleben als Surrogatparameter für Überleben
Tabelle 23: Vergleich von Remissionsraten, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben in randomisierten klinischen Studien zu Bevacizumab beim fortgeschrittenen Mammakarzinom
Tabelle 24: Vergleich der Korrelationskoeffizienten von Gesamtüberleben zu progressionsfreiem Überleben und Remissionsrate
Tabelle 25: Korrelation der pathohistologischen Remission zu ereignisfreiem Überleben nach neoadjuvanter (primärer) medikamentöser Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom
Tabelle 26: Validierte Fragebögen zur Lebensqualität von Krebspatienten
Tabelle 27: Fidaxomicin bei Patienten mit Clostridium difficile Infektion

Tabelle 1: Indikationen der medikamentösen Tumortherapie

Tumorentität	kurativ				palliativ
	allein	mit Bestrahlung	adjuvant	neoadjuvant	
Akute Lymphatische Leukämie	X				X
Akute Myeloische Leukämie	X				X
Akute Promyelozytäre Leukämie	X				X
Analkarzinom		X			X
Blasenkarzinom[1]			X	X	X
Chronische Lymphatische Leukämie					X
Chronische Myeloische Leukämie					X
Chronische Myeloproliferative Erkrankung					X
Endometriumkarzinom			X		X
Ewing Sarkom			X	X	X
Gallenblasen-, -wegskarzinom					X
Gastrointestinaler Stromatumor			X	X	X
Glioblastom			X		X
Hepatoblastom			X	X	X
Hepatozelluläres Karzinom					X
Hodgkin Lymphom	X				X
Kardiakarzinom			X	X	X
Keimzelltumor	X		X		X
Kolonkarzinom			X		X
Kopf-/Hals-Tumor[1]			X	X	X
Lungenkarzinom, kleinzellig		X			X
Lungenkarzinom, nichtkleinzellig		X	X	X	X
Magenkarzinom			X	X	X
Mammakarzinom			X	X	X
Medulloblastom			X		X
Melanom			X		X
Mesotheliom				X	X

Tumorentität	kurativ				palliativ
	allein	mit Bestrah-lung	adjuvant	neo-adjuvant	
Multiples Myelom					X
Myelodysplastisches Syndrom	X				X
Nebennierenrindenkarzinom					X
Nephroblastom			X	X	X
Neuroblastom			X	X	X
Neuroendokriner Tumor			X		X
Nierenzellkarzinom					X
Non-Hodgkin Lymphom, aggressiv	X	X			X
Non-Hodgkin Lymphom, indolent					X
Oligodendrogliom, anaplastisch			X		X
Ösophaguskarzinom		X			X
Osteosarkom			X	X	X
Ovarialkarzinom			X		X
Pankreaskarzinom[1]			X		X
Peniskarzinom				X	X
Prostatakarzinom		X	X	X	X
Rektumkarzinom			X	X	X
Schilddrüsenkarzinom, medullär					X
Schilddrüsenkarzinom, nicht-medullär			X		X
Vaginalkarzinom			X	X	X
Weichteilsarkom			X	X	X
Zervixkarzinom					X

[1] bezogen auf die häufigste histologische Subgruppe in dieser Krankheitsentität

Tabelle 2: Tyrosinkinase-Inhibitoren beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[4] (HR[3])	ÜL[5] (HR[3])
Mok, 2009 [181] Fukuoka, 2011 [107]	NSCLC,[6] EGFR-Mutation	CarPac[7]	Gef	261	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5[8] 0,48[10] p < 0,001	21,9 vs 21,6 n. s.[9]
Maemondo, 2010 [175]	NSCLC, EGFR-Mutation	CarPac	Gef	230	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 0,30 p < 0,001	23,6 vs 30,5 n. s.
Rosell, 2012 [221]	NSCLC, EGFR-Mutation	CisDoc oder CisGem	Erl	174	10,5 vs 54,7	5,2 vs 9,7 0,37 p < 0,0001	19,5 vs 19,3 n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] HR – Hazard Ratio; [4] PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit – Zeit bis zum Progress, in Monaten; [5] ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; [7] Therapie: Car – Carboplatin; Cis – Cisplatin, Doc – Docetaxel, Er – Erlotinib, Gef – Gefitinib, G – Gemcitabin, Pac – Paclitaxel; [8] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [9] n. s. – nicht signifikant; [10] Hazard Ratio für Neue Therapie;

Tabelle 3: Tyrosinkinase-Inhibitoren beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[4] (HR[3])	ÜL[5] (HR[3])
Wells, 2012 [265]	medulläres Schilddrüsenkarzinom, fortgeschritten	Placebo	Van[7]	331	13 vs 45[8] p < 0,001	19,3 vs 30,5 0,46[10] p < 0,001	0,89 n. s.[9]
Schöffski, 2012 [232]	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabo	330	0 vs 28 p < 0,0001	4,0 vs 11,2 0,28 p < 0,0001	n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] HR – Hazard Ratio; [4] PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit – Zeit bis zum Progress, in Monaten; [5] ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [7] Therapie: Cabo – Cabozantinib, Van – Vandetanib; [8] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [9] n. s. – nicht signifikant; [10] Hazard Ratio für Neue Therapie;

Tabelle 4: Orale Antikoagulation bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten-selektion	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Schlaganfall, systemische Embolie (%)	Schwere Blutung (%)
Connolly, 2009 [56]	RE-LY	nach $CHADS_2$-Score	Warfarin	Dabigatran 150 mg	12.098	1,69 vs 1,112 0,66[4] p < 0,001 Üb[5]	3,36 vs 3,31 0,93 n. s.[3]
Connolly, 2009 [56]	RE-LY	nach $CHADS_2$-Score	Warfarin	Dabigatran 110 mg	12.037	1,69 vs 1,53 0,91 p < 0,001 NU[6] n. s. Üb	3,36 vs 2,71 0,80 p = 0,003
Patel, 2011 [199]	ROCKET AF	nach $CHADS_2$-Score	Warfarin	Rivaroxaban	14.264	2,42 vs 2,12 0,88 p < 0,001 NU n. s. Üb	3,45 vs 3,6 n. s.
Granger, 2011 [129]	ARISTOTLE	nach $CHADS_2$-Score	Warfarin	Apixaban	18.201	1,6 vs 1,27 0,79 p < 0,001 NU p = 0,01 Üb	3,09 vs 2,13 0,69 p < 0,001
Connolly, 2011 [57]	AVERROES	nach $CHADS_2$-Score, nicht geeignet für Vitamin K Antagonisten	Acetylsalicylsäure	Apixaban	5.599	3,7 vs 1,6 0,45 p < 0,001	1,4 vs 1,2 n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; [3] n. s. – nicht signifikant; [4] HR – Hazard Ratio, Vorteil für neue Therapie, Vorteil für Kontrolle; [5] Üb – Überlegenheit; [6] NU – Nicht-Unterlegenheit;

Tabelle 5: Mittlerer Anteil der Zeit im therapeutischen Bereich unter der Behandlung mit Warfarin im Rahmen der ARISTOTLE und der RE-LY Studie [56, 129]

	ARISTOTLE		RE-LY
Land / Kontinent	**Anzahl Patienten**	**TTR1**	**TTR1**
Australien	166	68	74
Brasilien	353	53	54
China	422	51	55
Deutschland	431	61	67
Indien	302	38	49
Japan	161	59	58
Kanada	539	65	71
Niederlande	155	64	70
Polen	157	58	57
Russland	896	49	53
Schweden	111	74	77
Spanien	116	54	66
Ukraine	480	4	72
USA	1720	64	66
Vereinigtes Königreich	216	64	72

[1] TTR – Time in Therapeutic Range, Zeit im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 in % der Zeit;

Tabelle 6: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie

Arzneimittel	Kontrollarm der Zulassungsstudie	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Abweichungen von der Zulassungsstudie in rot)	Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt für Zusatznutzen / Schaden (IQWiG)
Abirateron [2, 3]	BSC[1]	BSC Doc Retherapie	Ja Nein
Abirateron 2[2] [4, 5]	abwartendes Vorgehen	abwartendes Vorgehen	Ja
Apixaban 2[3] [9, 10]	VKA ASS	VKA ASS	Ja Ja
Axitinib [15, 16]	Sor	Sor Eve	Ja Nein
Cabazitaxel [43, 44]	BSC	BSC Doc Retherapie	Ja Nein
Crizotinib [61, 62]	Pem / Doc	Pem / Doc BSC	Ja (Addendum) Nein
Eribulin [87, 88]	Cap / 5-FU / Vnr	Cap / 5-FU / Vnr A / T Retherapie	Ja Nein
Fidaxomicin [95, 96]	Vancomycin	Vancomycin Metronidazol	Ja Nein
Ipilimumab [154, 155]	gp100 + BSC	BSC	Ja
Pertuzumab [200, 201]	Doc / Tra	Doc / Tra Strahlentherapie	Ja Nein
Pixantron [206, 207]	nach Wahl des Arztes	B / C / Et / I / Mit / Mtx / R / Tro / V / Vb / Vd	Nein
Vandetanib [251, 252]	BSC	BSC	Nein
Vemurafenib [256, 257]	Dt	Dt	Ja

[1] A – Anthrazykline, ASS – Acetylsalicylsäure, B – Bleomycin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cap – Capecitabin, Doc – Docetaxel, Dt – Dacarbazin, Et – Etoposid, 5-FU – 5-Fluorouracil, I – Ifosfamid, Mit – Mitoxantron, Mtx – Methotrexat, R – Rituximab, T – Taxane, Tra – Trastuzumab, Tro – Trofosfamid, V – Vincristin, Vb – Vinblastin, Vd – Vindesin, VKA – Vitamin-K-Antagonisten; [2] Abirateron neues Anwendungsgebiet, hier Einsatz vor Docetaxel; [3] Apixaban neues Anwendungsgebiet – hier Einsatz bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern;

Tabelle 7: Idarubicin in der Induktionstherapie der akuten myeloischen Leukämie (AML)

Erstautor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2] (%)	KFÜ[3]	ÜL[4]
Berman, 1991 [27]	Erstdiagnose 16–60 Jahre	Cyt + Dau[5] (45)	Cyt + Id	130	58 vs 80[6] p = 0,005		13,5 vs 19,5 p = 0,025
Wiernik, 1992 [266]	Erstdiagnose > 15 Jahre	Cyt + Dau (45)	Cyt + Id	214	59 vs 70 p = 0,028	8,4 vs 9,4 p = 0,021	8,7 vs 12,9 p = 0,038
Vogler, 1992 [260]	Erstdiagnose > 15 Jahre	Cyt + Dau (45)	Cyt + Id	218	65 vs 71 p = 0,03	9 vs 13 n. s.[7]	9 vs 11 p = 0,09
Mandelli, 2010 [176]	Erstdiagnose 15–60 Jahre	Cyt + Dau (50)	Cyt + Id	1438	68,7 vs 66,9 p = 0,028	n. s.	31,4 vs 34,38 n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] KFÜ – krankheitsfreie Überlebenszeit – Zeit bis zum Rezidiv, in Monaten; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet; [5] Therapie: Cyt – Cyatarabin; Dau – Daunorubicin (Dosierung in mg / m² in Klammern), Ida – Idarubicin; [6] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [7] n. s. – nicht signifikant; [8] Überlebende nach 5 Jahren in %;

Tabelle 8: Abweichungen in der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie

Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Daten von RCT[1]	Empfehlung in aktuellen Leitlinien	
			alleiniger Standard	eine von mehreren Optionen
Abirateron [2, 3]	Docetaxel Retherapie	nein	nein	ja
Axitinib [15, 16]	Everolimus	nein	nein	ja
Cabazitaxel [43, 44]	Docetaxel Retherapie	nein	nein	ja
Crizotinib [61, 62]	BSC2	nein	nein	ja
Eribulin [87, 88]	A / T Retherapie	nein	nein	nein
Fidaxomicin [95, 96]	Metronidazol	nein	nein	ja
Pertuzumab [200, 201]	Strahlentherapie	nein	nein	nein
Ipilimumab [154, 155]	BSC	nein	ja	–
Pixantron [206, 207]	B / C / Et / I / Mit / Mtx / R / Tro / V / Vb / Vd	nein	nein	nein

[1] RCT – Randomized Clinical Trial, randomisierte klinische Studie; [2] A – Anthrazykline, B – Bleomycin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Et – Etoposid, I – Ifosfamid, Mit – Mitoxantron, Mtx – Methotrexat, R – Rituximab, T – Taxane, Tro – Trofosfamid, V – Vincristin, Vb – Vinblastin, Vd – Vindesin;

Tabelle 9: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen in der Drittlinientherapie [206, 207]

Vergleichstherapie des G-BA	Kontrollarm der Zulassungsstudie [207]	Dossier des pU (Marktstudie 3. Linie) [203]
Bleomycin	Oxaliplatin 45 %	Bendamustin + Rituximab 28 %
Cyclophosphamid	Ifosfamid 18 %	Fludarabin/Cyclophosphamid 15 %
Etoposid	Vinorelbin 16 %	Bortezomib + Rituximab 13 %
Ifosfamid	Etoposid 13 %	Dexamethason / hochdosiertes Cytarabin / Cisplatin 8 %
Methotrexat	Mitoxantron 6 %	Ifosfamid / Carboplatin / Etoposid 8 %
Mitoxantron		
Rituximab		
Trofosfamid		
Vincristin		
Vinblastin		
Vindesin		

Tabelle 10: Klinische Studien als Grundlage der Frühen Nutzenbewertung in der Hämatologie und Onkologie

Arzneimittel	Verfahren	Art der Studie	Anzahl der Studien	Anzahl der Studien-patienten
Abirateron – nach Docetaxel [67]	normal	RCT[1]	1	1195
Abirateron – vor Docetaxel [224]	normal	RCT	1	1088
Apixaban – bei Vorhofflimmern [57, 129]	normal	RCT	2	23800
Axitinib [216]	normal	RCT	1	723
Brentuximab Vedotin [212, 271, 272]	Orphan Drug	Beobachtungs-studien	3	219
Cabazitaxel [66]	normal	RCT	1	755
Crizotinib [235]	normal	RCT	1	347
Decitabin [158]	Orphan Drug	RCT	1	485
Eribulin [60]	normal	RCT	1	752
Fidaxomicin [58, 173]	normal	RCT	2	1164
Ipilimumab [50]	normal	RCT	1	273
Pertuzumab [22]	normal	RCT	1	808
Pixantron [203]	normal	RCT	1	140
Ruxolitinib [139, 258]	Orphan Drug	RCT	2	535
Vandetanib [265]	normal	RCT	1	331
Vemurafenib [144]	normal	RCT	1	675

[1] RCT – Randomized Clinical Trial, randomisierte klinische Studie;

Tabelle 11: Bewertung der Dossiers bei Verfahren der Frühen Nutzenbewertung durch pU, IQWiG und G-BA

			pU		IQWiG		G-BA		
Substanz	**Erkrankung**	**Therapie-ziel**	**Aussage-kraft**	**Bewertung**	**Aussage-kraft**	**Bewer-tung**	**Aussage-kraft**	**Festlegung**	**Befristung**
Abirateron [2]	Prostatakarzinom, nach Docetaxel	palliativ	B B	1 1	H –	2 kein	H –	2 kein	nein
Abirateron [4]	Prostatakarzinom, vor Docetaxel	palliativ	B	1–2	A	2	H	2	nein
Apixaban [9]	Vorhofflimmern	präventiv	B	1	H	2	H	3	nein
Axitinib [15]	Nierenzellkarzinom	palliativ	A H	2 1–2	– A	kein 2	– H	kein 3	4 Jahre
Brentuximab Vedotin[1] [30, 31]	Lymphom, CD30+	palliativ	B B	1 1	n. z.	n. z.	B B	n. q. n. q.	n. q. n. q.
Cabazitaxel [43]	Prostatakarzinom, nach Docetaxel	palliativ	k. A. k. A.	1 1	A – H –	2 – n. q. kein	H –	3 kein	nein
Crizotinib [61]	NSCLC, ALK+	palliativ	B H	1 1	– (A) –	kein (2)[2] kein	A	2 kein	2 Jahre
Decitabin[1] [68]	AML, ≥65 Jahre	palliativ	B	2	n. z.	n. z.	B	3	nein
Eribulin [87]	Mammakarzinom	palliativ	B B	1 1	A –	n. q. kein	A	3	2 Jahre
Fidaxomicin [94]	Clostridium difficile Infektion	kurativ	B B	1 1	– – (B)	kein kein (3)[2]	B	2	nein
Ipilimumab [154]	Melanom	palliativ	B	1	H	2	H	2	6 Jahre
Pertuzumab [200]	Mammakarzinom	palliativ	B –	1 kein	A –	1 kein	offen	offen	offen

[1] Orphan Drug Status; [2] Addendum; [3] A

			pU		IQWiG		G-BA		
Substanz	**Erkrankung**	**Therapie-ziel**	**Aussage-kraft**	**Bewertung**	**Aussage-kraft**	**Bewertung**	**Aussage-kraft**	**Festlegung**	**Befristung**
Pixantron [206]	NHL, aggressiv	palliativ	A	n. q.	–	kein	–	kein	nein
Ruxolitinib1 [222]	Myelofibrose	palliativ	B	2	n. z.	n. z.	B	3	nein
Vandetanib [251]	Schilddrüsenkarzinom, medullär	palliativ	B	1	unvollständig	kein	–	kein	–
Vandetanib (5b)[3] [253]	Schilddrüsenkarzinom, medullär	palliativ	B	1	–	kein	offen	offen	offen
Vemurafenib [256]	Melanom	palliativ	B	1	H	2	H	2	1 Jahr

Tabelle 12: Mängel in der Durchführung von randomisierten klinischen Studien zur Antikoagulation von Tumorpatienten [214]

Verfahren	Studien N1 (%)	adäquat N1 (%)	unklar N1 (%)	indäquat N1 (%)
sequenzielle Zuordnung bei der Randomisierung	67 (100)	57 (85)	10 (15)	0
Maskierung der Zuordnung	67 (100)	41 (61)	3 (5)	23 (34)
Verblindung der Studien-teilnehmer	67 (100)	5 (8)	34 (50)	28 (42)
Verblindung des betreuenden Personals	67 (100)	5 (8)	35 (52)	27 (40)
Verblindung der Studienmonitore	67 (100)	3 (5)	39 (58)	25 (37)
Verblindung der Endpunkte-Dokumentare	67 (100)	34 (51)	23 (34)	10 (15)
Verblindung der statistischen Auswertung	67 (100)	7 (10)	40 (60)	14 (21)
Intention-to-Treat Auswertung	67 (100)	38 (57)	15 (22)	14 (21)
Keine selektive Publikation von Ergebnissen	67 (100)	59 (88)	5 (7)	3 (5)
Kein früher Studienabbruch	67 (100)	93 (90)	0	7 (10)

Tabelle 13: Patienten-relevante Endpunkte in Studien zum Einfluss von Gemcitabin als Mono- und Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Erstautor	Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2] (%)	PFÜ[3] (HR4)	ÜL[5] (HR)	Endpunkt
Burris [36]	1997	F[6]	G	126	0 vs 5,4[7] n. s.[8]	1,0 vs 2,2 p = 0,002	4,3 vs 5,6 p = 0,025	klinischer Benefit
Berlin [26]	2002	G	GF	327	5,6 vs 6,9 n. s.	2,2 vs 3,4 p = 0,022	5,4 vs 6,7 n. s.	Steigerung und der medianen ÜLZ[10] um 50 %
Herrmann [142]	2007	G	GCap	319	7,9 vs 10,1 n. s.	3,9 vs 4,3 n. s.	7,3 vs 8,4 n. s.	Steigerung der medianen ÜLZ um 2 Monate
Cunningham [65]	2009	G	GCap	530	12,4 vs 19,1 p = 0,03	3,8 vs 5,3 p = 0,04	6,2 vs 7,1 0,86[9] n. s.	Steigerung der ÜLR[10] nach 12 Monate um 10 %
Colucci [55]	2010	G[11]	GCis	400	10,1 vs 12,9 n. s.	3,9 vs 3,8 n. s.	8,3 vs 7,2 1,10 n. s.	Steigerung der ÜLR nach 12 Monaten um 10 %
Louvet [174]	2005	G[11]	GOx	313	17,3 vs 26,8 p = 0,04	3,7 vs 5,8 p = 0,04	7,1 vs 9,0 1,20 n. s.	Steigerung der ÜLR nach 8 Monaten um 20 %
Poplin [209]	2009	G	GOx	549	10 vs 9 n. s.	2,6 vs 2,79 n. s.	6,2 vs 5,7 0,88 n. s.	Verlängerung der medianen ÜLZ um 33 %
Oettle [195]	2005	G	GPem	565	7,1 vs 14,8 p = 0,004	3,3 vs 3,9 n. s.	6,3 vs 6,2 0,98 n. s.	Verlängerung der medianen ÜLZ um 30 %
Rocha Lima [220]	2004	G	GIr	360	4,4 vs 16,1 p < 0,001	3,3 vs 3,3 n. s.	6,6 vs 6,3 n. s.	Verlängerung der medianen ÜLZ um 40 %

Erstautor	Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2] (%)	PFÜ[3] (HR[4])	ÜL[5] (HR)	Endpunkt
von Hoff [261]	2013	G	GnabPac	861	7 vs 23 p < 0,000001	3,7 vs 5,5 0,69 p = 0,000024	6,7 vs 8,5 0,72 p = 0,000015	Verbesserung des ÜL (HR) 23,1 %
Moore [183]	2007	G	GEr	562	8,0 vs 8,6 n. s.	3,55 vs 3,75 p = 0,004	5,9 vs 6,2 0,82 p = 0,038	Verbesserung des ÜL (HR) um 25 %
Kindler [163]	2011	G	GAx	632	2 vs 5 p = 0,018	4,4 vs 4,4 n. s.	8,3 vs 8,5 1,014 n. s.	Verlängerung der medianen ÜLZ um 36,7 %
Philip [204]	2010	G	GCet	745	14 vs 12 n. s.	3,0 vs 3,4 n. s.	5,9 vs 6,3 1,06 n. s.	Verlängerung der medianen ÜLZ um 33 %
Kindler [162]	2010	G	GBev	602	13 vs 108 n. s.	2,9 vs 3,8 p = 0,07	5,9 vs 5,8 1,044 n. s.	Verbesserung des ÜL (HR) um 35 %

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] %; [4] PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; [4] HR – Hazard Ratio; [5] ÜL – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet; [6] Therapie: Ax – Axitinib, Bev – Bevacizumab, Cap – Capecitabin, Cet – Cetuximab, Cis – Cisplatin, Er – Erlotinib, F – 5Fluorouracil, G – Gemcitabin; Ir – Irinotecan, nabPac – albumingebundenes Paclitaxel, Ox – Oxaliplatin, Pem – Pemetrexed; [7] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [8] n. s. – nicht signifikant; ; [9] Hazard Ratio in grüner Farbe – Vorteil für Neue Therapie; [10] ÜLR – Überlebensrate, ÜLZ – Überlebenszeit;

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Crossover im Kontroll-Arm (%)	RR[2]	ÜL[4] (HR[3])	Endpunkt
Druker, 2006 [79]	CML	IFN α /Cyt[5]	Ima	1106	57,5	55,5 vs 96,8[6] p < 0,001	91,5 vs 96,7 p < 0,001	95,1 vs 97,2 n.s.[7]
Escudier, 2007 [89] Escudier, 2009 [90]	Nierenzell-karzinom	Placebo	Sor	903	48	0 vs 2 n.s.	2,8 vs 5,5 0,44[9] p < 0,000001	15,2 vs 17,8 n.s.
Mok, 2009 [181] Fukuoka, 2011 [107]	NSCLC, EGFR Mutation	CarPac	Gef	261	64,3	47,3 vs 71,2 p = 0,0001	6,3 vs 9,5 0,48 p < 0,001	21,9 vs 21,6 n.s.
Maemondo, 2010 [175]	NSCLC, EGFR Mutation	CarPac	Gef	230	95,0	30,7 vs 73,7 p < 0,001	5,4 vs 10,8 0,30 p < 0,001	23,6 vs 30,5 n.s.
Sternberg, 2010 [241] Sternberg, 2013 [242]	Nierenzell-karzinom	Placebo	Paz	435	54	3 vs 30 p < 0,001	4,2 vs 9,2 0,46 p < 0,0001	20,5 vs 22,9 n.s.
Motzer, 2010 [186, 187]	Nierenzell-karzinom	Placebo	Eve	416	76,2	0 vs 1,8 n.s.	1,9 vs 4,9 0,33 p < 0,001	14,4 vs 14,8 n.s.
Chapman, 2011 [50]	Melanom, BRAF Mutation	Dt	Vem	675	58	5 vs 488 p < 0,001	1,6 vs 5,3 0,26 p < 0,001	 0,37 p < 0,001

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Crossover im Kontroll-Arm (%)	RR[2]	ÜL[5] (HR)	Endpunkt
Wells, 2012 [265]	Schilddrüsen-karzinom, medullär	Placebo	Van	331	58	13 vs 45 p < 0,001	19,3 vs 30,5 0,46 p < 0,001	0,89 n.s.
Verstovsek, 2012 [258]	PMF	Placebo	Rux	309	23,4	0,7 vs 41,9 p < 0,001		0,58 p = 0,028
Harrison, 2012 [139]	PMF	nach Wahl des Arztes	Rux	244	25	0 vs 28 p < 0,001		0,52 (0,53–1,00)
Rosell, 2012 [221]	NSCLC, EGFR Mutation	CisDoc oder CisGem	Erl	174	76,0	10,5 vs 54,7	5,2 vs 9,7 0,37 p < 0,0001	19,5 vs 19,3 n.s.
Grothey, 2013 [134]	kolorektales Karzinom	BSC	Reg	760	Crossover nicht zugelassen	0,4 vs 1,0 n.s.	1,7 vs 1,9 0,49 p < 0,0001	5,0 vs 6,4 0,77 p = 0,0052
Schöffski, 2012 [232]	Schilddrüsen-karzinom, medullär	Placebo	Cabo	330	Crossover nicht zugelassen	0 vs 28 p < 0,0001	4,0 vs 11,2 0,28 p < 0,0001	n.s.
Shaw, 2013 [235]	NSCLC, ALK positiv	Doc oder Pem	Cri	347	62,0	20 vs 65 p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 p < 0,0001	22,8 vs 20,3 n.s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] HR – Hazard Ratio; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten [5] Therapie: BSC – Best Supportive Care, Cabo – Cabozantinib, Car – Carboplatin, Cis – Cisplatin, Cri – Crizotinib, Dt – Dacarbazin, Erl – Erlotinib, Eve – Everolimus, Gef – Gefitinib, Gem – Gemcitabin, IFN α – Interferon alpha, Ima – Imatinib, Sor – Sorafenib, Su – Sunitinib, Doc – Docetaxel, Pac – Paclitaxel, Paz – Pazopanib, Pem – Pemetrexed, Reg – Regorafenib, Rux – Ruxolitinib, Van – Vandetanib, Vem – Vemurafenib: [6] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [7] n.s. – nicht signifikant; [8] Hazard Ratio in grüner Farbe – Vorteil für Neue Therapie;

Tabelle 15: Crossover bei Studien in der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Crossover im Kontroll-Arm (%)	KFÜ[2] (HR[3])	ÜLZ[4] (HR[3])
Goss, 2008 [113]	MA.17	postmenopausal, ER positiv	Placebo	Let[5]	5187	66	0,58[7] p < 0,001	n. s.[8]
Coates, 2007 [52]	BIG 1-98	postmenopausal, ER positiv	Tam	Let	4922	25	0,82 p = 0,007	n. s.
Piccart, 2005 [205]	HERA	HER2 positiv	Chemo + Placebo	Chemo + Tra	3401	51	72,2 vs 78,6[6] 0,76 p < 0,0001	87,7 vs 89,3 0,85 n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] KFÜ – progressionsfreies Überleben; [3] HR – Hazard Ratio; [5] ÜL – Gesamtüberlebenszeit; [5] Therapie: Chemo – Chemotherapie, Let – Letrozol, Tam – Tamoxifen, Tra – Trastuzumab; [6] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [7] Hazard Ratio in grüner Farbe – Vorteil für Neue Therapie; [8] n. s. – nicht signifikant;

Tabelle 16: Medikamentöse Therapie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Erstautor	Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2] (%)	PFÜ[3]	ÜL[4]	ÜL HR[5] vorgesehener Endpunkt
Ryan, 2013 [224]	vor Doc	Placebo	Abi[6]	1088	24 vs 62[7] p < 0,001	8,3 vs 16,5 0,53[9] p < 0,001	27,2 vs n. e.[8] 0,75 p < 0,01	HR 0,80
De Bono, 2010 [66]	nach Doc	Mit	Cab	755	4,4 vs 14,4 p = 0,0005	1,4 vs 2,8 p < 0,0001	12,7 vs 15,1 0,74 p < 0,0001	HR 0,75
De Bono, 2011 [67]	nach Doc	Placebo	Abi	1195	3 vs 14 p < 0,001	3,6 vs 5,6 p < 0,001	10,9 vs 14,8 0,65 p < 0,001	HR 0,80
Scher, 2012 [229]	nach Doc	Placebo	Enz	1199	1,3 vs 30 p < 0,001	2,9 vs 8,3 p < 0,001	13,6 vs 18,4 0,631 p < 0,0001	HR 0,76

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate in %; [3] PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; [5] HR – Hazard Ratio; [6] Therapie: Abi – Abirateron, Cab – Cabazitaxel, Doc – Docetaxel, Enz – Enzalutamid; [7] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; [8] n. e. – not evaluable, nicht auswertbar; [9] Hazard Ratio in grüner Farbe – Vorteil für Neue Therapie;

Tabelle 17: Inverse Probability of Censoring Weighted Analyse bei Studien in der Onkologie

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Cross-over im Kontroll-Arm (%)	ITT[2] (HR[3])	IPCW[4] (HR[3])
Coates, 2007 [52]	BIG 1-98	postmenopausal, ER positiv	Tam	Let	4922	25	0,85 (0,75–1,02)	0,82 (0,70–0,94)
Sternberg, 2010 [241] Sternberg, 2013 [242]	VEG105192	Nierenzellkarzinom, fortgeschritten	Placebo	Paz	435	54	0,91 (0,71–1,16)	0,504 (0,315–0,762)

[1] N – Anzahl Patienten; [2] ITT – Intent To Treat Analyse; [3] HR – Hazard Ratio; [4] IPCW – Inverse Probabilitiy of Censoring Weighted Analyse; [5] Therapie: Chemo – Chemotherapie, Let – Letrozol, Paz – Pazopanib, Tam – Tamoxifen, Tra – Trastuzumab;

Tabelle 18: Durchführung von Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie bei häufigen soliden Tumoren

Tumorentität	N[1]	Anteil Patienten mit Event[2]	Sensitivitätsanalyse (Varianz)[3]	Zweitlinie (%)	Drittlinie (%)	Viertlinie (%)
Kolorektales Karzinom	500	89%	+ 1%	341 (68)	223 (45)	126 (25)
Mammakarzinom, HR positiv	200	81%	+ 1%	148 (74)	110 (55)	70 (35)
Mammakarzinom, HR negativ	100	87%	+ 5%	69 (69)	42 (42)	22 (22)
Nierenzellkarzinom	250	82%	+ 1%	128 (51)	67 (27)	29 (12)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	200	82%	+ 0,5%	78 (39)	38 (19)	10 (5)

[1] N – Anzahl Patienten; [2] Anteil Patienten, für die bereits ein Event im Anschluss an die Erstlinientherapie (Beginn Zweitlinientherapie oder Tod) dokumentiert ist; [3] Varianz des Anteils Patienten mit Zweitlinientherapie, basierend auf einer Sensitivitätsanalyse mit jeweils ± 50 Patienten, beim Kolonkarzinom ± 100 Patienten;

Die Daten in den Tabellen 18 und 19 stammen aus einer Sonderauswertung des iOMEDICO Tumorregisters für die DGHO zur Häufigkeit von Sequenztherapie vom 13. Mai 2013. Im folgenden sind Grundlagen des Registers, Methodik und Patienten erläutert.

1. Patienten und Methodik

Registerdaten geben einen Einblick in die tägliche medizinische Praxis. Der Schwerpunkt der iOMEDICO Tumorregister liegt auf der Erfassung der systemischen antineoplastischen Therapie über den gesamten Krankheitsverlauf.

Seit 2006, dem Start des ersten Registers, wurden über 13400 Patienten in die iOMEDICO Tumorregister rekrutiert. Insgesamt ist derzeit ein Netzwerk von 244 Zentren mit über 550 niedergelassenen Hämatologen / Onkologen an den Registern beteiligt. Die Tumorregister sind offene, nationale, multizentrische Beobachtungsstudien mit retrospektiver und prospektiver Datenerfassung.

Die Dokumentation erfolgt durch Übertragung vorhandener Daten aus Patientenakten und Arztbriefen in das iOMEDICO eigene, elektronische Dokumentationssystems – iostudy *office edc*. Implementierte Plausibilitäts- und Vollständigkeitschecks generieren Queries in Echtzeit. Zusätzlich werden die Daten regelmäßig vom iOMEDICO Datamanagement auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft.

Nach der Basiserfassung wird der Verlauf der Tumorerkrankung bei Veränderung der Therapie, mindestens aber halbjährlich dokumentiert. Eine Abschlusserfassung erfolgt zum Ende des bis zu fünfjährigen Beobachtungszeitraums oder bei einem – anders begründeten – früheren Ausscheiden der Patienten.

2. Besondere methodische Aspekte dieser Sonderauswertung

Prospektive Datenerhebung

In die Analysen von Verlaufsdaten zur palliativen Behandlung, z. B. zum Anteil Patienten pro Behandlungslinie oder Gesamtüberleben, dürfen ausschließlich Behandlungsdaten von Patienten eingehen, die zu Beginn ihrer Erstlinientherapie in ein Register eingeschlossen wurden (rein prospektive Datenerhebung). Die Erfassung des gesamten palliativen Therapieverlaufs dieser Patienten ist somit prospektiv, d. h. die „Ereignisse", die beobachtet werden (sollen), sind bei Einschluss in das Register noch nicht eingetreten.

Patienten, die längere Zeit nach Beginn ihrer Erstlinientherapie in ein Register aufgenommen werden, unterscheiden sich bzgl. ihrer Charakteristika und Prognose vom Gesamtkollektiv. Ein Einschluss dieser Patienten in Verlaufsdatenanalysen führt zu einer Überschätzung der Ergebnisse.

Beobachtungszeit

Zum Zeitpunkt dieser Sonderauswertung ist die Rekrutierung der Register andauernd und die Beobachtungszeit für die meisten Patienten noch nicht abgeschlossen. Je nach Tumorentität kann die Beobachtungszeit im Verhältnis zur progressionsfreien Zeit bzw. zum Verlauf der Erkrankung sowie der Gesamtüberlebenszeit kurz sein. Ein Einschluss aller Patienten in die Analyse würde den Anteil Patienten pro Behandlungslinie unterschätzen. Die Abschätzung erfolgt deshalb auf Basis der ersten rekrutierten Patienten, für die mehrheitlich bereits ein Event (Beginn Zweitlinientherapie bzw. Tod) im

Anschluss an die Erstlinientherapie dokumentiert ist. Sensitivitätsanalysen basierend auf mehr oder weniger Patienten geben an, wie verlässlich diese Schätzung ist.

Definition „Therapielinie“

Der Begriff „Therapielinie“ ist in der Onkologie nicht eindeutig definiert und wird unterschiedlich verwendet. In der systemischen Therapie wird in der Regel die Progression der Erkrankung als Indikator für einen Linienwechsel betrachtet. Nach einer Progression kann es zu einer Reinduktion eines zuvor erfolgreichen Behandlungsschemas oder einem Strategiewechsel in der systemischen Behandlung kommen. Andererseits können auch Toxizitäten oder andere Ursachen noch vor der Progression einer Erkrankung einen Strategiewechsel erfordern. Eine an Behandlungsstrategien ausgerichtete Liniendefinition ergibt ein anderes Bild der „Behandlungsrealität“ als eine ausschließlich an der Progression ausgerichtete Definition, die in aller Regel nicht konsistent über die gesamte Behandlungszeit eines Patienten „durchgehalten“ werden kann.

In den iOMEDICO Tumorregistern werden Therapielinien so erfasst, wie sie die teilnehmenden Ärzte definieren und in der Krankenakte des Patienten dokumentieren. Diese Liniendefinition wird auch in dieser Sonderauswertung verwendet.

Tabelle 19: Datenbasis iOMEDICO Tumorregister

Tumorentität (Register, Start)	Anzahl Patienten in palliativer Behandlung im Register[1]	Entitäts-spezifische Charakte-ristika[2]	Alter bei Beginn Erstlinien-therapie (Median)	Patienten mit synchronen Metastasen[2]	Gesamtüber-lebenszeit (Kaplan-Meier-Median)
Kolorektales Karzinom (TKK 2006)	2658	± 1%	68 Jahre	65%	23 Monate
Mammakarzinom, HR positiv (TMK 2007)	1025	± 1%	64 Jahre	32%	38 Monate
Mammakarzinom, HR negativ (TMK 2007)	290	± 5%	60 Jahre	33%	22 Monate
Nierenzellkarzinom (TNK 2009)	965	± 1%	69 Jahre	52%	17 Monate
Nicht-kleinzelliges Lungen-karzinom (NSCLC) (TLK 2010)	1080	± 0,5%	67 Jahre	67%	10 Monate

1 Diese Sonderauswertung beruht auf den Datenständen der Zwischenauswertungen: TKK – 31. März 2012; TMK – 31. Oktober 2012; RCC – 15. November 2012; TLK – 31. Januar 2013;

2 Pro Variable können Angaben auf Basis unterschiedlicher Häufigkeiten (durch Missings) berechnet worden sein. HR – Hormonrezeptorstatus; HER2 – HER2 / neu-Rezeptorstatus

Tabelle 20: Zulassung neuer Substanzen als Arzneimittel in der Onkologie durch die European Medicines Agency seit 2009

Arzneimittel	Präparat	Zulassung	Indikation	Kriterien für Zulassung
Abirateron 1	Zytiga®	05.09.2011	Prostatakarzinom, fortgeschritten, kastrationsresistent, nach Docetaxel	ÜL
Abirateron 2	Zytiga®	25.01.2013	Prostatakarzinom, fortgeschritten, kastrationsresistent, vor Docetaxel	ÜL
Aflibercept	Zaltrap®	01.02.2012	Kolorektales Karzinom, metastasiert, nach Oxaliplatin	ÜL
Axitinib	Inlyta®	03.09.2012	Nierenzellkarzinom, fortgeschritten, nach Sunitinib oder Zytokinen	PFÜ
Bosutinib	Bosulif®	27.03.2013	Chronische Myeloische Leukämie, TKI refraktär oder nicht verträglich	majores zytogenetisches Ansprechen
Brentuximab Vedotin*	Adcetris®	25.10.2012	· Hodgkin Lymphom, nach ASZT oder nicht für ASZT geeignet · Anaplastisches großzelliges Lymphom (CD30 positiv), refraktär	ÜL
Cabazitaxel	Jevtana®	13.07.2011	Prostatakarzinom, fortgeschritten, kastrationsresistent, nach Docetaxel	ÜL
Catumaxomab	Removab®	20.04.2009	maligner Aszites	punktionsfreies Intervall
Crizotinib	Xalkori®	23.10.2012	NSCLC fortgeschritten, ALK positiv	PFÜ, RR
Decitabin*	Dacogen®	20.09.2012	AML ≥ 65 Jahre, nicht geeignet für Standard-Induktion	ÜL
Degarelix	Firmagon®	17.02.2009	Prostatakarzinom, fortgeschritten, Senkung des Testosteron-Spiegels	
Denosumab	Xgeva@	13.07.2011	Solide Tumore mit ossären Metastasen	Prävention ossärer Komplikationen
Eribulin	Halaven®	17.03.2012	Mammakarzinom, fortgeschritten, nach mindestens 2 Therapien	ÜL
Everolimus	Afinitor®	22.07.2011	NET des Pankreas, fortgeschritten	PFÜ
Everolimus	Afinitor®	31.07.2012	Mammakarzinom, fortgeschritten, ER positiv, postmenopausal, in Kombination mit Exemestan	PFÜ
Fidaxomicin	Dificlir®	05.12.2011	Clostridium difficile Infektion	Heilung
Gefitinib	Iressa®	24.06.2009	NSCLC, fortgeschritten, EGFR mutiert	ÜL

Arzneimittel	Präparat	Zulassung	Indikation	Kriterien für Zulassung
Granisetron	Sancuso®	20.04.2012	Chemotherapie-induzierte Übelkeit/ Erbrechen, transdermales Plaster	Prävention von Übelkeit / Erbrechen
Ipilimumab	Yervoy®	13.07.2011	Melanom, fortgeschritten	ÜL
Ofatumumab	Arzerra®	19.04.2010	CLL, nach Fludarabin und Alemtuzumab	RR
Pazopanib	Votrient®	14.06.2010	Nierenzellkarzinom, metastasiert,	PFÜ
Pazopanib	Votrient®	10.05.2012	Weichteilsarkome; nach Chemotherapie	PFÜ
Pertuzumab	Perjeta®	04.03.2013	Mammakarzinom, fortgeschritten, HER-2 positiv, in Kombination mit Chemotherapie	PFÜ
Pixantron	Pixuvri®	10.05.2012	Aggressives B-NHL, therapierefraktär	RR
Plerixafor*	Mozobil®	31.07.2009	Stammzellmobilisierung	Stammzellmobilisierung
Ruxolitinib*	Jakavi®	23.08.2012	Myelofibrose, symptomatisch	Reduktion der Milzgröße
Tegafur / Gimeracil / Oteracil	Teysuno®	14.03.2011	Magenkarzinom, fortgeschritten, in Kombination mit Cisplatin	ÜL
Vandetanib	Caprelsa®	17.02.2012	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, fortgeschritten, symptomatisch	PFÜ
Vemurafenib	Zelboraf®	17.02.2012	Melanom, fortgeschritten, BRAF mutiert	ÜL, PFÜ
Vinflunin	Javlor®	21.09.2009	Transitionalzellkarzinom, fortgeschritten, nach Cisplatin	ÜL

[1] ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase, AML – Akute Myeloische Leukämie, ASZT – Autologe Stammzelltransplantation, BRAF – B RAF Kinase, NSCLC – Non Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), NET – neuroendokriner Tumor, PFÜ – Progressionsfreies Überleben, RR – Remissionsrate, TKI – Tyrosinkinase-Inhibitor, ÜL – Überleben;

Tabelle 21: Krankheitsfreies und Ereignisfreies Überleben als Surrogatparameter für Überleben

Tumorentität	Indikation	Studien N[1]	Patienten N[1]	KFÜ/EFÜ[2] Korrelation[3]	Autor, Jahr
Kolonkarzinom Stadium II	adjuvant	18	6.896	0,7	Sargent, 2007 [227]
Kolonkarzinom Stadium III	adjuvant	18	13.793	0,92	Sargent, 2007 [227]
Kopf-/Hals-Tumore lokal fortgeschritten	lokal fortgeschrit-ten, kurativ	104	22.744	0,76	Michiels, 2009 [178]
Mammakarzinom	adjuvant	126	0,38		Ng, 2008 [191]
Non-Hodgkin Lymphom Aggressiv	Erstlinie, kurativ	38	0,90		Lee, 2011 [168]

[1] N – Anzahl; [2] KFÜ / EFÜ – krankheits-, bzw. ereignisfreies Überleben; [3] Korrelation – Korrelationskoeffizient (R2);

Tabelle 22: Progressionsfreies Überleben als Surrogatparameter für Überleben

Tumorentität	Indikation	Studien N[1]	Patienten N[1]	PFÜ / TTP[2] Korrelation[3]	Autor, Jahr
Kolorektales Karzinom, fortgeschritten	Erstlinie	146	37337	0,33	Johnson, 2006 [157]
	Erstlinie	10	4352	0,74	Buyse, 2007 [40]
	Erstlinie	39	18668	0,74	Tang, 2007 [244]
	Erstlinie	22	16762	0,54	Shi, 2013 [237]
Lungenkarzinom, fortgeschritten, NSCLC	Erstlinie	191	44125	0,19	Johnson, 2006 [157]
	Erstlinie	54	23457	0,33	Hotta, 2006 [147]
	Erstlinie	5	2334	0,62	Laporte, 2013 [167]
Lungenkarzinom, fortgeschritten, SCLC	Erstlinie	9	870	0,73	Foster, 2011 [103]
	Erstlinie	12	3178	0,58	Foster, 2013 [104]
Magenkarzinom, fortgeschritten		36	10484	0,80	Shitara, 2012 [238]
Mammakarzinom, fortgeschritten	Erstlinie	42	9163	0,56	Hackshaw, 2005 [137]
		67	17081	0,30	Sherill, 2007 [236]
	Erstlinie	11	3953	0,23	Burzykowski, 2008 [37]
	HER-2 positiv	9	1963	0,42	Michiels, 2013 [178]

Tumorentität	Indikation	Studien N[1]	Patienten N[1]	PFÜ / TTP[2] Korrelation[3]	Autor, Jahr
Non-Hodgkin Lymphom, indolent	Erstlinie	20	0,26		Lee, 2011 [168]
Ovarialkarzinom	Erstlinie	4	2289	0,70	Buyse, 2009 [41]

[1] N – Anzahl; [2] PFÜ / TTP – progressionsfreies Überleben bzw. Zeit bis zum Progress (TTP – Time to Progression); [3] Korrelation – Korrelationskoeffizient (R2);

Tabelle 23: Vergleich von Remissionsraten, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben in randomisierten klinischen Studien zu Bevacizumab beim fortgeschrittenen Mammakarzinom [269]

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ/TTP[3]	ÜL[4]
Miller, 2007 [180] Gray, 2009 [130]	E2100	Erstlinie	Pac[5]	Pac + Bev	722	p < 0,0001	0,60[6] p < 0,0001	n. s.[7]
Miles, 2010 [179]	AVADO	Erstlinie	Doc	Doc + Bev	488	p = 0,0003	0,67[6] p = 0,0002	n. s.
Robert, 2011 [218]	RIBBON-1	Erstlinie	A/T	A/T + Bev	622	p = 0,0054	p < 0,0001	n. s
Robert, 2011 [218]	RIBBON-1	Erstlinie	Cap	Cap + Bev	615	p = 0,0097	p < 0,001	n. s.
Brufsky, 2011 [33]	RIBBON-2	Zweitlinie	Chemo	Chemo + Bev	684	p = 0,0193	0,78 p = 0,0072	n. s.

[1] N – Anzahl Patientinnen; [2] RR – Remissionsrate; [3] PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP – Zeit bis zum Progress; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit; [5] Therapie: Bev – Bevacizumab; Cap – Capecitabin; Chemo – Capecitabin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin; Doc – Docetaxel; Pac – Paclitaxel; [6] Hazard Ratio in grüner Farbe – Vorteil für Neue Therapie; [7] n. s. – nicht signifikant;

Tabelle 24: Vergleich der Korrelationskoeffizienten von Gesamtüberleben zu progressionsfreiem Überleben und Remissionsrate

Tumorentität	Studien N[1]	Patienten N[1]	PFÜ/TTP[2] Korrelation[3]	RR[4] Korrelation[3]	Autor, Jahr
kolorektales Karzinom, fortgeschritten	146	37337	0,33	0,10	Johnson, 2006 [157]
	39	18668	0,74	0,39	Tang, 2007 [244]
Lungenkarzinom, fortgeschritten NSCLC	191	44125	0,19	0,16	Johnson, 2006 [157]
Lungenkarzinom, fortgeschritten SCLC	9	870	0,73	0,21	Foster, 2011 [103]
Mammakarzinom, fortgeschritten	11	3953	0,23	0,10	Burzykowski, 2008 [37]
	42	9163	0,56	0,34	Hackshaw, 2005 [137]
Non-Hodgkin Lymphom, indolent	20		0,26	0,21	Lee, 2011 [168]

[1] N – Anzahl; [2] KFÜ / EFÜ – krankheits-, bzw. ereignisfreies Überleben; [3] Korrelation – Korrelationskoeffizient (R2); [4] RR – Korrelationskoeffizient;

Tabelle 25: Korrelation der pathohistologischen Remission zu ereignisfreiem Überleben nach neoadjuvanter (primärer) medikamentöser Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom [59]

Tumorentität	Studien N1	Patienten N1	Parameter	EFÜ (HR)	pCR OR to EFÜ HR R2	pCR OR to ÜL HR R2
Mammakarzinom, alle	12	12.993	pCR vs keine pCR	0,48 p < 0,001	0,01	0,18
Mammakarzinom, HR+		2.761	pCR vs keine pCR	0,63 p < 0,07		
Mammakarzinom, HR+, G1+2		1.968	pCR vs keine pCR	0,49 p < 0,001		
Mammakarzinom, HR+, G3		630	pCR vs keine pCR	0,27 p < 0,001		
Mammakarzinom, HER2+		1989	pCR vs keine pCR	0,39 p < 0,001	0,33	0,03
Mammakarzinom, HER2+ / HR+		1086	pCR vs keine pCR	0,58 p = 0,001		
Mammakarzinom, HER2+ / HR-		835	pCR vs keine pCR	0,25 p < 0,001		
Mammakarzinom, triple negativ		1157	pCR vs keine pCR	0,24 p < 0,001	0,01	0,003

[1] N – Anzahl; [2] PFÜ / EFÜ – progressionsfreies Überleben bzw. Zeit bis zum Progress (TTP – Time to Progression); [3] Korrelation – Korrelationskoeffizient (R2);

Tabelle 26: Validierte Fragebögen zur Lebensqualität von Krebspatienten

Erkrankung / Fragestellung	EORTC[1]	FACIT[2]
Allgemein	QLQ-C30	FACT-G
Palliativ	QLQ-C15-PAL	
Blasenkarzinom		FACT-Bl
Endometriumkarzinom		FACT-En
Gehirntumore	QLQ-BN20	FACT-Br
Knochenmetastasen	QLQ-BM22	
Kolorektales Karzinom	QLQ-CR29	FACT-C
Kolorektales Karzinom, Lebermetastasen	QLQ-LMC21	
Kopf-Hals-Tumore	QLQ-H&N35	FACT-H&N
Leberzellkarzinom		FACT-Hep
Leukämie		FACT-Leu
Lungenkarzinom	QLQ-LC13	FACT-L
Lymphom		FACT-Lym
Magenkarzinom	QLQ-STO22	FACT-Ga
Mammakarzinom	QLQ-BR23	FACT-B
Melanom		FACT-M
Multiples Myelom	QLQ-MY20	FACT-MM
Nasopharynxkarzinom		FACT-NP
Neuroendokrine Tumore	QLQ-GINET21	
Ösophaguskarzinom	QLQ-OES18	FACT-E
Ösophagogastraler Übergang, Karzinom	QLQ-OG25	
Ovarialkarzinom	QLQ-OV28	FACT-O
Prostatakarzinom	QLQ-PR25	FACT-P
Vulvakarzinom		FACT-V
Zervixkarzinom	QLQ-CX24	FACT-Cx
ZNS Malignome		FACT-CNS

[1] EORTC – weitere Informationen, auch zu weiteren Fragebögen finden sich unter http://groups.eortc.be/qol/eortc-modules

[2] FACIT – weitere Informationen, auch zu weiteren Fragebögen finden sich unter http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires

Tabelle 27: Fidaxomicin bei Patienten mit Clostridium difficile Infektion

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	Neben-wirkungen (%)	schwere Nebenwirkun-gen (%)
Louie, 2011 [173]	Clostridium difficile Infektion	Vancomycin	Fidaxomicin	629	60,4 vs 62,3[2] n. s.[3]	24,1 vs 25,0 n. s.
Cornely, 2012 [58]	Clostridium difficile Infektion, alle	Vancomycin	Fidaxomicin	535	71,5 vs 75,0 n. s.	22,3 vs 26,5 n. s.

[1] N – Anzahl Patienten; [2] Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; [3] n. s. – nicht signifikant;

Literatur

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85:365-376, 1993. PMID: 8433390
2. Abirateron, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/
3. Abirateron, Stellungnahme der DGHO, 2012, http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Abirateron%20DGHO%20Stellungnahme%20 20120122.pdf
4. Abirateron (neues Anwendungsgebiet), http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/
5. Abirateron (neues Anwendungsgebiet), Stellungnahme der DGHO, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Abirateron%20-neues%20 Anwendungsgebiet-%20DGHO%20Stellungnahme%2020130506.pdf
6. Aflibercept (metastasiertes kolorektales Karzinom), http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/61/
7. Aflibercept (metastasiertes kolorektales Karzinom), DGHO, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Aflibercept%20DGHO%20Stellungnahme%20 20130624.pdf
8. Amir E, Seruga B, Kwong R et al.: Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: are composite endpoints the answer? Eur J Cancer 48:385-388, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.028
9. Apixaban (neues Anwendungsgebiet), http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57/
10. Apixaban, (neues Anwendungsgebiet), Stellungnahme von DGHO und GTH, 2013, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Aflibercept%20DGHO%20 Stellungnahme%2020130624.pdf
11. Assmann SF, Pocock SJ: Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet 355: 1064-1069, 2000. PMID: 10744093
12. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324). http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Konsultationspapier der Europäischen Kommission zur Patienteninformation über Arzneimittel. http://www.akdae.de/Stellungnahmen/EU-Kommission/20080407.pdf. 7-4-2008.
14. Atkinson TM, Li Y, Coffey CW et al.: Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians. Qual Life Res 21:1159-1184, 2012. DOI: 10.1007/s11136-011-0031-4
15. Axitinib, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/40/
16. Axitinib, Stellungnahme der DGHO, 2013, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Axitinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020130122.pdf
17. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J et al.: Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. Cancer 113: 355-359, 2007. DOI 10.1002/cncr.23546
18. Basch E, Iasonos A, McDonough T, et al: Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: Results of a questionnaire based study. Lancet Oncol 7:903-909, 2006. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70910-X

19. Basch E, Iasonos A, Barz A, Culkin A, Kris MG, Artz D, Fearn P, Speakman J, Farquhar R, Scher HI, McCabe M, Schrag D. Long-term toxicity monitoring via electronic patient-reported outcomes in patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 25:5374-5380, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.2243
20. Basch E, Jia X, Heller G, et al: Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: Relationships with clinical outcomes. J Natl Cancer Inst 101:1624-1632, 2009. DOI: 10.1093/jnci/djp386
21. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD et al.: Recommendation for incorporating patient-reported outcome into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. J Clin Oncol 30:4249-4255, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.5967
22. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366:109-119, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1113216
23. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al.: Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA 303:1180-1187, 2010. DOI: 10.1001/jama.2010.310
24. Begg CB, Leung D. On the use of surrogate end points in randomized trials. J R Stat Soc [Ser A] 163:15–28, 2000. http://www.jstor.org/stable/2680505
25. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA et al.: We should desist using RECIST, at least in GIST. J Clin Oncol 25:1760-1764, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3411
26. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP et al.: Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 20:3270-3275, 2002. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.149
27. Berman E, Heller G, Santorsa J et al.: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. Blood 77:1666-1674, 1991. PMID: 2015395
28. Blackhall FH, Evans TL, Han JY et al.: Impact of crizotinib treatment on patient-reported symptoms and quality of life (QoL) in advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ESMO Abstract 1231, Ann Oncol 23 (Suppl 9); 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds499 und http://abstracts.webges.com/myitinerary/day.html
29. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P et al.: Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomized clinical trials. Eur J Cancer 48:1466-1475, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.057
30. Brentuximab Vedotin, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/
31. Brentuximab, Stellungnahme der DGHO, 2013, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Brentuximab%20Vedotin%20DGHO%20Stellungnahme%2020130321.pdf
32. Broglio KR, Berry DA: Detecting an Overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst 23:1642-1649, 2009. DOI: 10.1093/jnci/djp369
33. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E et al.: RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 29:4286-4293, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1255
34. Bruner DW. Should patient-reported outcomes be mandatory for toxicity reporting in cancer clinical trials? J Clin Oncol 25:5345-5347, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.3330 10.1200/JCO.2007.13.3330

35. Bruzzi P, Del Mastro L, Sormani MP et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. J Clin Oncol 23: 5117–5125, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.106
36. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 16:2403-2413, 1997. PMID: 9196156
37. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 26: 1987–1992, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.8407
38. Buyse M, Molenberghs G: The validation of surrogate endpoints in randomized experiments. Biometrics 54:1014-1029, 1998. PMID: 9840970
39. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T et al. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. Biostatistics 1:49–67, 2000. PMID: 12933525
40. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K et al.: Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 25: 5218–5224, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8836
41. Buyse M: Use of meta-analysis for the validation of surrogate endpoints and biomarker in cancer trials. Cancer J 15:421-425, 2009. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181b9c602
42. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A et al. Biomarkers and surrogate end points – the challenge of statistical validation. Nat Rev Clin Oncol 7: 309–317, 2010. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.43
43. Cabazitaxel, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/
44. Cabazitaxel, Stellungnahme der DGHO, 2012, http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Cabazitaxel%20DGHO%20Stellungnahme%20 20120205.pdf
45. Cain LE, Cole SR: Inverse probability-of-censoring weights for the correction of time-varying noncompliance in the effect of randomized highly active antiretroviral therapy on incident AIDS or death. Stat Med 28:1725-1738, 2009. DOI: 10.1002/sim.3585
46. Cairncross G, Wang M, Shaw E et al.: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol 31:337-343, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2674
47. Catumaxomab. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000972/human_med_001024.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
48. Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al.: The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 11:570-579, 1993. PMID: 8445433
49. Chalmers I, Glasziou P, Godlee F: All trials must be registered and the results published. BMJ 346:f105, 2013. DOI: 10.1136/bmj.f105
50. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782
51. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al.: Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol 25:1753-1759, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3049
52. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al.: Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98J Clin Oncol 25:486-492, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8617
53. Cohen SB, Strand V, Aguilar D, et al: Patient versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist therapy. Rheumatology (Oxford) 43:704-711, 2004. DOI: 10.1093/rheumatology/keh152

54. Cole SR, Jacobson LP, Tien PC, et al: Using marginal structural measurement-error models to estimate the long-term effect of antiretroviral therapy on incident AIDS or death. Am J Epidemiol 171:113-122, 2010. DOI: 10.1093/aje/kwp329
55. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F et al.: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: The GIP-1 study. J Clin Oncol 28:1645-1651, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4433
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 361: 1139-1151, 2009. PMID: 19717844
57. Connolly SJ, Eikelboom J, Campbell Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 364: 806-817, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
58. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridum difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 12:281-289, 2012. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70374-7
59. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al.: Meta-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). Cancer Research 72 (24 S3), SABCS Abstract S1-11. DOI: 10.1158/0008-5472
60. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al.: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. Lancet 377:914-923, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60070-6
61. Crizotinib, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/
62. Crizotinib, https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf
63. Crizotinib, Stellungnahme der DGHO, 2013, http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Crizotinib%20DGHO%20Stellungnahme%20 20130306.pdf
64. Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A: Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2012;26:2172-5. DOI: 10.1038/leu.2012
65. Cunningham D, Chau I, Stocken DD et al.: Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 27:5513-5518, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2446
66. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 376:1147-1154, 2010. DOI: doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
67. De Bono JS, Lotothetis CJ, Molina A et al.: Abiraterone and increased survival in metastastic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
68. Decitabin, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/42/
69. Decitabin, Stellungnahme der DGHO, 2012, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Decitabin%20DGHO%20Stellungnahme%20 20130219.pdf
70. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. Stat Med 21:1575-1600, 2002. DOI: 10.1002/sim.1188
71. 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 28:460-465, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.1407

72. De Groot J, Reardon DA, Batchelor TT: Antiangiogenic therapy for glioblastoma: the challenge of translating response rate into efficacy. ASCO.org Educational Book 2013. DOI: E10.1200/EdBook_AM.2013.33.e71
73. Delaney JA, Oddson BE, McClelland RL, et al: Estimating ethnic differences in self-reported new use of antidepressant medications: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 18:545-553, 2009. DOI: 10.1002/pds.1751
74. DGHO Stellungnahme 2011, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/gesetzesvorhaben-deutschland
75. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al.: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 348:2386-2395, 2003. DOI:10.1056/NEJMoa022473
76. Djulbegovic B, Kumar A, Soares H et al.: Treatment success in cancer. Arch Intern Med 168:632-642, 2008. DOI: 10.1001/archinte.168.6.632
77. Douillard JY, Siena S, Tabernero J et al.: Overall survival (OS) analysis from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO Annual Meeting 2013 (abstract). http://meetinglibrary.asco.org/content/115733-132
78. Dowsett M, Cuzick J, Ingle JN et al.: Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 28:509-518. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.1274
79. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S., et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 355: 2408-2417, 2006. PMID: 17151364
80. Dührsen U, Fridzik MA, Schmitz N: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL). http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom
81. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 1467-1473, 2006. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284
82. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Engl J Med 1995; 333:1444-1455. PMID: 7477144
83. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 365:1687-1717, 2005. PMID: 20524868
84. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. Lancet 378:771-784, 2011. PMID: 20524868 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
85. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 378:1707-1716, 2011. PMID: 22019144
86. Enanoria WT, Hubbard AE, van der Laan MJ,et al: Early prediction of median survival among a large AIDS surveillance cohort. BMC Public Health 7:127, 2007. DOI: 10.1186/1471-2458-7-127
87. Eribulin, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/
88. Eribulin, Stellungnahme der DGHO, 2012, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Eribulin%20DGHO%20Stellungnahme%2020122022.pdf
89. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:125-134, 2007. PMID: 17215530

90. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 27:3312-3318, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511
91. ESMO Guidelines: Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 23 S7: vii78-vii82, 2012. DOI: doi:10.1093/annonc/mds273
92. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC): Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST Version 1.1). http://www.eortc.be/recist/
93. Food and Drug Admistration safety and Innovation (Act) FDASIA). http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm329491.htm
94. Fidaxomicin, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/59/
95. Fidaxomicin, https://www.iqwig.de/download/A13-23_Version1-1_Addendum-zum-Auftrag-A13-05_Fidaxomicin.pdf
96. Fidaxomicin, Stellungnahme der DGHO, 2013, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Eribulin%20DGHO%20Stellungnahme%2020122022.pdf
97. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al.: Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 13:983-992, 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0
98. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med 1996; 125: 605–613, 1996. DOI: 0.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011
99. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process. Health Aff (Millwood) 24: 67–78, 2005. DOI: 10.1377/hlthaff.24.1.67
100. Fleming TR. Objective response rate as a surrogate end point: a commentary. J Clin Oncol 23: 4845–4846, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.92.008
101. Fleming TR, Rothmann MD, Lu HL: Issues in using progression-free survival when evaluating oncology products. J Clin Oncol 27:2874-2880, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4107
102. U. S. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, July 9, 2012. http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm329491.htm
103. Foster NR, Qi Y, Shi Q et al.: Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer. Findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials. Cancer 117:1262–71, 2011. DOI: 10.1002/cncr.25526
104. Foster NR, Renfro LA, Schild SE et al: Multitrial evaluation of progression-free survival (PFS) as a surrogate endpoint for overall survival (OS) in previously untreated extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): An Alliance-led analysis. ASCO Annual Meeting 2013 (abstract). http://meetinglibrary.asco.org/content/112021-132
105. Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. Stat Med 11: 167–178, 1992. PMID: 1579756
106. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, et al: How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. J Clin Oncol 22:3485-3490, 2004. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.025
107. Fukuoka M, Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 trial). J Clin Oncol 21:2237-2246, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.038

108. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 29:2866-2874, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4235
109. Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the "number needed to treat"? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. Int J Epidemiol 31:72-76, 2002. DOI: 10.1093/ije/31.1.72
110. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM et al.: Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 106:968-977, 2011. DOI: 10.1160/TH11-05-0353
111. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarkneuordnungsgesetz – AMNOG), Bundesgesetzblatt Teil I vom 27. 12. 2010. http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27]#__Bundesanzeiger_BGBl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D‘bgbl110s2262.pdf‘%5D__1374326855765
112. Goekbuget N, Kneba M, Raff T et al.: Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 120:1868-1876, 2012. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377713
113. Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al: Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. J Clin Oncol 26:1948-1955, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.6798
114. GRADE guidelines 1: Guyatt G, Oxman AD, Akl E et al.: GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 64:383-394, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
115. GRADE guidelines 2: Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al.: GRADE guidelines 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 64:395-400, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
116. GRADE guidelines 3: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al.: GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 64:401-406, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
117. GRADE guidelines 4: Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al.: GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence – risk of bias. J Clin Epidemiol 64:407-415. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
118. GRADE guidelines 5: Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al.: GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence – publication bias. J Clin Epidemiol 64:1277-1282, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
119. GRADE guidelines 6: Guyatt G, Oxman AD, Kunz R et al.: GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence-imprecision. J Clin Epidemiol 64:1283-1293, 2013. DOI: 1016/j.jclinepi.2011.01.012
120. GRADE guidelines 7: Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al.: GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistence. J Clin Epidemiol 64: 1294-1302, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
121. GRADE guidelines 8: Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al.: GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. J Clin Epidemiol 64:1303-1311, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014
122. GRADE guidelines 9: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al.: GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol 64:1311-1316, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004
123. GRADE guidelines 10: Brunetti M, Shemilt I, Pregno S et al.; GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol 66:140-150, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012

124. GRADE guidelines 11: Guyatt G, Oxman AD, Sultan S et al.: GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. J Clin Epidemiol 66:151-157, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006
125. GRADE guidelines 12: Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al.: GRADE guidelines 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 66:158-172, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.08.001
126. GRADE guidelines 13: Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD et al.: GRADE guidelines 13. Preparing Summary of Findings tables-continuous outcomes. J Clin Epidemiol 66:173-183, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.08.001
127. GRADE guidelines 14: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD et al.: GRADE guidelines. 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013 Jan 9. DOI: pii:S0895-4356(12)00138-2. 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
128. GRADE guidelines 15: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD et al.: GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013 April 6. DOI: pii: S0895-4356(13)00054-1. 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
129. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 365: 981-992, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
130. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al: Independent review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27:4966-4972, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6630
131. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M et al.: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc
132. Grimwade D , Jovanovic JV , Hills RK , et al.: Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. J Clin Oncol 27:3650-3658, 2009 . DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1533
133. Grossman SA, Sheidler VR, Swedeen K, et al. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. J Pain Symptom Manage 6:53-57, 1991. PMID: 10007792
134. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381:303-312, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
135. Gutman SI, Piper M, Grant et al.: Progression-free survival: What does it mean for psychological well-being or quality of life. Methods Research Report. AHRQ publication 13-EHC074-EF. 2013. PMID: 23678517
136. Gwede CK, Johnson DJ, Daniels SS, et al: Assessment of toxicity in cooperative oncology clinical trials: The long and short of it. J Oncol Manag 11:15-21, 2002. PMID: 11989815
137. Hackshaw A, Knight A, Barrett-Lee P, Leonard R: Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer. Br J Cancer 93: 1215–1221, 2005. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602858
138. Haller DG,Cassidy J, Clarke SJ et al.: Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. J Clin Oncol 26:2118-2123, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2090
139. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al.: JAK Inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 366: 787-798, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1110556
140. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F et al.: Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 24:3946-3592, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1490
141. Henseler O, Helden M, Haschberger B et al.: Bericht zur Meldung nach §21 TFG für die Jahre 2008 und 2009. Bundesgesundheitsbl 53:1089-1103. 2010. DOI: 10.1007/s00103-010-1135-7

142. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al.: Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phae III Trials of the Swiss Group for Clincial Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 25:2212-2217, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0886
143. Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH et al.: Chronische Myeloische Leukämie. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml
144. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with malignant melanoma. N Engl J Med 363:711-723, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
145. Hoffmann W, van den Berg N: Herausforderung demografischer Wandel. Bestandsaufnahme und künftige Anforderungen an die onkologische Versorgung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 1, 2013. http://www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/bd1_gesundheitspolitische_schriftenreihe_der_dgho_web.pdf
146. Holzner B, Bode RK, Hahn EA et al.: Equating EORTC QLQ-C30 und FACT-G scores and its use in oncological research. Eur J Cancer 42:3169-3177, 2006. DOI: doi:10.1016/j.ejca.2006.08.016
147. Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K et al.: Time to progesssion as a surrogate marker for overall survival in patients with advanced non-small lung cancer. J Thorac Oncol 4:311-317, 2009. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181989bd2
148. IMPACT: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 345:939-944, 1995. PMID: 7715291
149. IQWiG: Allgemeine Methoden 4.0, 2011. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf
150. IQWIG: Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1, Entwurf, 2013. https://www.iqwig.de/download/13-04-18_Entwurf_Aktualisierung_Allgemeine_Methoden_4-0.pdf
151. IQWiG: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften (AWMF): Stellungnahme zum Entwurf „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1", 2013. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/Stellungnahme_IQWiG-Methodenpapier_4-0.pdf
152. IQWiG: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG): Stellungnahme zum Entwurf „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1", 2013. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWIG.pdf
153. IQWIG: DGHO Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1, Entwurf, 2013. https://www.iqwig.de/download/13-04-18_Entwurf_Aktualisierung_Allgemeine_Methoden_4-0.pdf
154. Ipilimumab, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/16/
155. Ipilimumab, Stellungnahme der DGHO, 2012, http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ipilimumab%20DGHO%20Stellungnahme%20 20120522.pdf
156. Johnson KR, Hill S, Stokes B et al.: Developing methodology for validation and comparison of surrogate markers in randomized clinical trials (abstract). In 12th Cochrane Colloquium: Ottawa, Ontario, Canada. 2004.
157. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ et al.: Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol 7: 741 –746, 2006. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70800-2

158. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Multicenter, randomized, open-label, phase III trial on decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 30:2670-2677, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.9429
159. Kantarjian H, The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. Blood 121:4439-4442. 2013. DOI: 10.1182/blood-2013-03-490003
160. Keilholz U, Brossart P, Gerger A et al.: Melanom. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom
161. Kesselheim AS, Robertson CT, Myers JA, Rose SL, Gillet V, Ross KM et al. A randomized study of how physicians interpret research funding disclosures. N Engl J Med 2012; 367(12):1119-1127, 2012. DOI: 10.1056/NEJMsa1202397
162. Kindler HL, Niezwiecki D, Hollis D et al.: Gemcitabine plus bevacizumab compared to gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). J Clin Oncol 28:3617-3622, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1386
163. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ et al.: Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. Lancet Oncol 12:256-262, 2011. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70004-3
164. Korhonen P, Zuber E, Branson M et al.: Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. J Biopharm Stat 22:1258-1271, 2012. DOI: 10.1080/10543406.2011.592233
165. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom
166. Kostenübernahme der allogenen Stammzelltransplantation bei Älteren, DGHO Stellungnahme 2013. http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/kostenuebernahme-der-allogenen-stammzelltransplantation-bei-aelteren
167. Laporte S, Squifflet P, Baroux N et al.: Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. BMJ open Mar 13;3(3). pii: e001802. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001802
168. Lee L, Wang L, Crump M: Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. Ann Oncol 22:1392-1402, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdq615
169. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ et al.: Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009). J Natl Cancer Inst 103:178-231, 2011. DOI: 10.1093/jnci/djq508
170. Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, et al. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: Results of the CaPSURE database. J Urol 159:1988-1992, 1998. PMID: 9598504
171. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J et al.: Design and endpoints in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 100:698-711, 2008. DOI: 10.1093/jnci/djn134
172. Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, et al: Longterm increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. AIDS 24:1867-1876, 2010. DOI: 10.1097/QAD.obo13e32833adbcf

173. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridum difficile infections. N Engl J Med 364:422-431, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812
174. Louvet C. Labianca R, Hammel P et al.: Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 23:3509-3516, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.023
175. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al.: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362:2380-2388, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530
176. Mandelli F, Vignetti M, Suciu S et al.: Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. J Clin Oncol 27:5397-5403, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6490
177. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. JAMA 302:977-984, 2009. DOI: 10.1001/jama.2009.1242
178. Michiels S, Pugliani L, Grun D et al: Progression-free survival (PFS) as surrogate endpoint for overall survival (OS) in clinical trials of HER2-targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): An individual patient data (IPD) analysis. ASCO Annual Meeting 2013 (abstract). http://meetinglibrary.asco.org/content/112779-132
179. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al: Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 28:3239-3247, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6457
180. Miller K, Wang M, Gralow J, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 357:2666-2676, 2007. PMID: 18160686
181. Morden JP, Lambert PC, Latimer N et al.: Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol 11:4, 2011. DOI: 10.1186/1471-2288-11-4
182. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A et al.: Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR controlThromb Res 124: 37-41, 2009. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.09.016
183. Mok TS Wu YL, Thorpasert S et al.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361:947-957, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699
184. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. JAMA 294:2203-2209, 2005. DOI: 10.1002/cncr.25219
185. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al.: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 25:1960-1966, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525
186. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. Lancet 372:449-456, 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9
187. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Cancer 116:4256-4265, 2010. DOI: 10.1002/cncr.25219
188. National Cancer Institute: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Aug 2010. NCI Tools for Outcomes Research. http://outcomes.cancer.gov/tools/pro-ctcae.html
189. National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 365:395-409, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873

190. Newell S, Sanson-Fisher RW, Girgis A, et al: How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. Cancer 83:1640-1651, 1998. PMID: 9781960
191. Ng R, Pond GR, Tang PA et al.: Correlation of changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006. Ann Oncol 19: 481– 486, 2008. DOI: 10.1093/annonc/mdm486
192. NICE guidance, Final appraisal determination: Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma of documentation, 2012 http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/61278/61278.pdf
193. Nieuwlaat R, Connolly BJ, Hubers LM et al.: Quality of individual INR control and the risk of stroke and bleeding events in atrial fibrillation patients: A nested case control analysis of the ACTIVE W study. Thromb Res 129: 715-719, 2012. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.08.024
194. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 348:994-1004, 2003. DOI: 10.1056/NEJM022457
195. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK et al.: A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 16:1639-1645, 2005. DOI: 10.1093/annonc/mdi309
196. Oxman, Guyatt: A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med 116:78-84, 1992. DOI: 10.7326/0003-4819-116-1-78
197. Oza AM, Castonguay V, Tsoref D et al.: Progression-free survival in advanced ovarian cancer: a Canadian review and expert panel perspective. Current Oncology 18 Suppl 2:S30-S27, 2011. PMID: 21969808
198. Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN et al. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. J Natl Cancer Inst 99: 428–432, 2007. DOI: 10.1093/jnci/djk091
199. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 365: 883-891, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
200. Pertuzumab, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/
201. Pertuzumab, Stellungnahme der DGHO, 2013, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Pertuzumab%20DGHO%20Stellungnahme%20 20130723.pdf
202. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al.: Docetaxel and estramustin compared to mitoxantrone and prednisone advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351:1513-1520, 2004
203. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al.: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomized trial. Lancet Oncol 13:696-706, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70212-7
204. Philip PA, Benedetti J, Corless CL et al.: Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed Intergroup Trial S0205. J Clin Oncol 28:3605-3610, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7550
205. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1659-1672, 2005. PMID: 16236737
206. Pixantron, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/48/

207. Pixantron, Stellungnahme der DGHO, 2013 , http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Pixantron%20DGHO%20Stellungnahme%20 20130321.pdf
208. Pocock SJ, Hughes MD. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation. Control Clin Trials 10(4Suppl):209S-221S, 1989. PMID: 2605969
209. Poplin E, Feng Y, Berlin J et al.: Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E2601: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 27:3778-3785, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9007
210. Porta N, Bonet C, Cobo E: Discordance between reported intention-to-treat and per-protocol analyses. J Clin Epidemiol 60:663-669, 2007. PMID: 17573981
211. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med 8: 431–440, 1989. PMID: 2727467
212. Pro B, Advani T, Brice P et al.: Brentuximab Vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol 30:2190-2196, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0402
213. Punt CJ, Buyse M, Köhne 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 99: 998-1003, 2007. DOI: 10.1093/jnci/djm024
214. Rada G, Schünemann HJ, Labedi N et al.: Systemic evaluation of the methodology of randomized clinical trials of anticoagulation in patients with cancer. BMC Cancer 13:76, 2013. DOI: 10.1186/1471-2407-13-76
215. Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW et al.: ISOQOL reocmmendes minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. Qual Life Res Jan 4 Epub 2013. DOI: 10.1007/s11136-012-0344-y
216. Rini BI et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet 387:1931-1939, 2011. DOI: DOI:10.1016/S0140- 6736(11)61613-9
217. Riwami M, Hilsenbeck SG: Making sense of clinical trial data: Is inverse probability of censoring weighted analysis the answer to crossover bias? J Clin Oncol 30:453-458, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.2808
218. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al: RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 29:1252-1260, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1255
219. Robert-Koch-Institut: GBE Glossar, http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/glossar_node.html
220. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R et al.: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. J Clin Oncol 22:3776-3783, 2004. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.082
221. Rosell R, Carcereny E, Gervais et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13:239-246, 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X
222. Ruxolitinib, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/

223. Ruxolitinib, Stellungnahme der DGHO, 2013, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ruxolitinib%20DGHO%20Stellungnahme%20 20130103.pdf
224. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 368:38-48, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
225. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. Ann Oncol 20: 460–464, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdn670
226. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 23: 8664–8670, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.6071
227. 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 25: 4569-4574, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4323
228. Scharf O, Colevas AD: Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. J Clin Oncol 24:3933-3938, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3959
229. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 367:1187-1197, 2012. DOI: 110.1056/NEJMoa1207506
230. Schmid CH, Lau J, McIntosh MW, Cappelleri JC. An empirical study of the effect of the control rate as a predictor of treatment efficacy in meta-analysis of clinical trials. Stat Med 17:1923-1942, 1998. PMID: 9777687
231. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T et al.: Up-front tandem high-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of a randomized trial. J Clin Oncol 23: 432–440, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.072
232. Schoeffski P, Elisei R, Müller S et al.: An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. ASCO Abstract, J Clin Oncol 30, Suppl: abstr 5508, 2012. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=94113
233. Schott G, Pachl H, Limbach U et al.: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. Dtsch Arztebl Int 107(16):279-285, 2010. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0279
234. Sharma MR, Schilsky RL. Role of randomized phase III trials in an era of effective targeted therapies. Nature Reviews Clinical oncology 9:208-214, 2011. DOI: 10.1038/nrclinonc
235. Shaw At, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886
236. Sherrill B, Amonkar M, Wu Y et al. Relationship between effects on time-to disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. Br J Cancer 99: 1572–1578, 2008. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604759
237. Shi Q, De Gramont A, Buyse ME et al: Individual patient data (IPD) analysis of progression-free survival (PFS) versus overall survival (OS) as an endpoint for metastatic colorectal cancer (mCRC) in modern trials: Findings from the 16,700 patients (pts) ARCAD database. ASCO Annual Meeting 2013 (abstract). http://meetinglibrary.asco.org/content/113513-132
238. Shitara K, Ikeda J, Yokota T et al.: Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. Invest New Drugs 30:1224-1231, 2012. DOI: 10.1007/s10637-011-9648-y

239. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP et al.: Impact of Global Geographic Region on Time in Therapeutic Range on Warfarin Anticoagulant Therapy: Data From the ROCKET AF Clinical Trial. J Am Heart Assoc 2:4000067, 2013. DOI: 10.1161/JAHA.112.000067
240. Sprangers MA, Aaronson NK: The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: A review. J Clin Epidemiol 45:743-760. 1992. PMID: 1619454
241. Sternberg CN et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 28:1061-1068, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764
242. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J et al.: A randomized, double-blind phase III study on pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell cardinoma: final overall survival results and safety update. Eur J Cancer 49:1287-1296, 2013. DOI:10.1016/j.ejca.2012.12.010
243. Swain SM, Kim SB, Cortès J et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 14:461-471, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X
244. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL: Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. J Clin Oncol 25: 4562– 4568, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1935
245. Tefferi A, Pardanani A: Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc 86:1188-1191, 2011. DOI: 10.4065/mcp.2011.0518
246. Ticagrelor, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/
247. Tonia T, Mettler A, Robert N et al.: Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012 Dec 12;12:CD003407. doi: 10.1002/14651858.CD003407.pub5. Review. PMID: 23235597
248. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al: CTCAEv3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 13:176-181, 2003. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6
249. Trotti A, Colevas AD, Setser A, & Basch E. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology. J Clin Oncol 25:5121-5128, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4784
250. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ et al.: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol 31:344-350, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2229
251. Vandetanib, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/31/
252. Vandetanib, Stellungnahme der DGHO, 2012 , https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vandetanib%20DGHO%20Stellungnahme%20 20120705.pdf
253. Vandetanib (Absatz 5b), http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/
254. Vandetanib (Absatz 5b), Stellungnahme der DGHO, 2013, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vandetanib%20-Absatz%205b-%20DGHO%20 Stellungnahme%2020130708.pdf
255. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K: Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. N Engl J Med 361:1963-1971, 2009. DOI: 10.1056/NEJMsa0906126
256. Vemurafenib, http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/30/
257. Vemurafenib, Stellungnahme der DGHO, 2012, https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vandetanib%20-Absatz%205b-%20DGHO%20 Stellungnahme%2020130708.pdf

258. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 366:799-807, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1110557
259. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: Results of a tripart assessment survey-The Fatigue Coalition. Semin Hematol 34:4-12, 1997. PMID: 9253778
260. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS et al.: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. PMID: 1607916
261. Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP et al.: Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (abstract). J Clin Oncol 30 suppl 34:abstr LBA 148, 2012.
262. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al.: Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic subtypes. J Clin Oncol 30:1796-1804, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595
263. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al.: Effi cacy and safety of dabigatran compared with warfarin at diff erent levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fi brillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 376:975-983, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61194-4
264. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 30: 473–483, 1992. PMID: 1593914
265. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 30:134-141, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040
266. Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr et al.: Blood 79:313-319, 1992. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. PMID: 1730080
267. Wimberger P, Gelet H, Gonschior AK et al.: Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. Ann Oncol 23:1979-1985, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds178
268. Wood L, Egger M, Gluud LL et al.: Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 336:601-605, 2008. DOI: 10.1136/bmj.39465.451748
269. Wörmann B, Aebi S, Greil R et al.: Mammakarzinom der Frau. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau
270. Yoshida M, Matsuyama Y, Ohashi Y: Estimation of treatment effect adjusting for dependent censoring using the IPCW method: An application to a large primary prevention study for coronary events (MEGA study). Clin Trials 4:318-328, 2007. DOI: 10.1177/1740774507081224
271. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med 363:1812-1821, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1002965
272. Younes A, Gopal A, Smith SE et al.: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 30:2183-2189, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410
273. Zebrack B, Cella D. Evaluating quality of life in cancer survivors. In: Lipscomb J, Gotay C, Snyder C eds. Outcomes assessment in cancer: measures, methods and applications. Cambridge University Press: Cambridge, UK, pp 241–263, 2005.

ISBN 978-3-00-043002-2