

## **vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien**

### **- Zusammenfassung -**

Aufgrund der Schwere onkologischer Erkrankungen unterliegen Zulassungsstudien in der Onkologie methodischen Besonderheiten, die bei der Wahl der Endpunkte und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Aus ethischen Gründen kann z. B. nicht jedes Studiendesign in die Praxis umgesetzt werden. Die zuständigen europäischen Behörden, Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen machen hierzu spezifische Vorgaben. Diese müssen bei der Bewertung des Patienten-relevanten Nutzens berücksichtigt werden, wie sie etwa vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) via Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt wird. Insbesondere kann die Bewertung allein aufgrund des Endpunktes Gesamtüberleben (*engl. overall survival, OS*) – wie aktuell vornehmlich praktiziert – zu verzerrten und die Patienten benachteiligenden Ergebnissen führen. Dies führt zumindest kurzfristig zu einer Benachteiligung der deutschen Versicherten, durch einen verzögerten Zugang zu neuen Therapieoptionen.

Folgende Grundpositionen des vfa sind in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung:

- Bei der Planung und Durchführung einer Zulassungsstudie erfolgt eine Abwägung der Sicherheit, der Aussagekraft der zu erreichenden Endpunkte, und auch ethischer Überlegungen. Dabei gehört die Messung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (progressionsfreies Überleben, *engl. progression free survival – PFS*) als primärem Endpunkt – bei gleichzeitiger Erhebung des Gesamtüberlebens (OS) als nachgeordnetem Endpunkt – bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard. Dieses Vorgehen ist z.B. auch in der Leitlinie „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*“ (EMA/CHMP/205/95/Rev.4) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vorgesehen.
- Zum Nachweis eines patientenrelevanten Zusatznutzens in der Onkologie sind neben den Endpunkten zur Letalität insbesondere auch solche zur Morbidität (definiert als Beschwerden und Komplikationen einer Erkrankung) zu berücksichtigen, um der Komplexität der Situation, in der sich der individuelle Patient und seine Behandelnden befinden, gerecht zu werden. Hier ist ebenfalls das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) zu nennen, nicht zuletzt weil der Fortschreiten der Krebserkrankung mit einer Therapieumstellung einhergeht. Die EMA hat darüber hinaus weitere, spezifische, regulatorisch akzeptable Endpunkte bei

Krebserkrankungen definiert, wie z. B. das krankheitsfreie Überleben (*engl. disease free survival* – DFS), siehe EMA/CHMP/205/95/Rev.4.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf).

- Erhobene Daten zur Lebensqualität sind ebenfalls zu würdigen und dürfen nicht wegen formaler Kriterien bei der Bewertung des Zusatznutzens ignoriert werden (wie beispielsweise geschehen bei der frühen Nutzenbewertung von Abirateronacetat zur Therapie von Prostatakrebs, [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023\\_Abirateronacetat\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF)).
- Die Überlegungen der Zulassungsbehörden und die ggfs. im Vorfeld in Übereinstimmung zwischen Antragsteller und Behörde(n) festgelegten Endpunkte der klinischen Zulassungsstudien sowie ethische Überlegungen sind im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG umfassend zu berücksichtigen und anzuerkennen.
- Im Zentrum der Überlegungen hat die Situation des individuellen Patienten zu stehen. Die Endpunkte für einen patientenrelevanten Zusatznutzen unterscheiden sich je nach Tumorentität und Tumorstadium. Seit Jahrzehnten befassen sich die onkologische Grundlagenforschung, die klinische Forschung, die Behandelnden sowie die Zulassungsbehörden fortlaufend und intensiv mit Endpunkten und haben z. T. detaillierte Leitlinien aufgestellt. Auf dieser umfassenden Erfahrung sowie auf Leitlinien sollen auch die Ansätze zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens aufbauen. Es muss sichergestellt werden, dass dieses klinische Wissen bei der Entscheidungsfindung kontinuierlich berücksichtigt wird.
- Weiterhin müssen Wege gefunden werden, um künftig auch die Patientenbedürfnisse in einer sachgerechten und umfassenden Art in die Entscheidungsfindung einzubeziehen.

**Vor diesem Hintergrund setzt sich der vfa dafür ein, dass patientenrelevante Endpunkte, die von den Zulassungsbehörden im Zulassungsverfahren anerkannt wurden, insbesondere in der Onkologie grundsätzlich auch von G-BA bzw. IQWiG anerkannt werden sollten.** Für mögliche Abweichungen von den Endpunkten in den Zulassungsstudien sollte eine fachliche Begründungspflicht für das IQWiG bzw. den G-BA eingeführt werden. Außerdem muss sichergestellt werden, dass das klinische Wissen sowie die Patientenbedürfnisse kontinuierlich bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Hierzu sollte ein breiter gesellschaftlicher Konsens in Gang kommen.

## **- Positionspapier -**

Aufgrund der Schwere onkologischer Erkrankungen unterliegen Zulassungsstudien in der Onkologie methodischen Besonderheiten, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Aus ethischen Gründen kann nicht jedes theoretisch mögliche Studiendesign in die Praxis umgesetzt werden. Die zuständigen europäischen Behörden, Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen machen hierzu spezifische Vorgaben. Die Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung einer Therapie in Erstattungsfragen muss diese Besonderheiten auch im Rahmen der frühen Nutzen-, generellen Nutzen- und insbesondere Kosten-Nutzen-Bewertung, wie sie etwa vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) via Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt werden, berücksichtigen. Anderenfalls führt die Bewertung allein aufgrund des Endpunktes Gesamtüberleben (*engl. overall survival, OS*) zu die Patienten benachteiligenden Ergebnissen. Das vorliegende Positionspapier des vfa zeigt die Grundpositionen der forschenden Pharmaunternehmen in diesem Zusammenhang auf, insbesondere hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte in klinischen Studien.

### **Zulassungsverfahren neuer Arzneimittel in der Onkologie betrachten den therapeutischen Nutzen:**

Die Zulassung eines neuen Arzneimittels und/oder die Erweiterung der Indikation eines bereits zugelassenen Arzneimittels sind streng gesetzlich und auf verschiedenen Ebenen geregelt. Alle europäischen Zulassungsbehörden (inkl. der deutschen Zulassungsbehörde) bzw. die zentrale europäische Zulassungsagentur fordern den Nachweis von Wirkung/Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, wofür für jedes Arzneimittel die Ergebnisse klinischer Prüfung(en) vorgelegt werden müssen. Wie die Arzneimittelprüfung durchzuführen ist, legt das Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. die übergeordnete EU-Richtlinie 2001/20/EU fest. Darüber hinaus sind noch eine Vielzahl internationaler und europäischer Leitlinien im Rahmen von Zulassungsverfahren zu beachten, für die Onkologie von besonderer Bedeutung ist dabei die europäische „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*“ (EMA/CHMP/205/95/Rev.4).

### **Die Situation der onkologischen Patienten, und damit auch der Studienfragestellungen, ist durch eine große Heterogenität gekennzeichnet:**

Kategorien zur Charakterisierung dieser Heterogenität in der Onkologie sind:

- kurativ – palliativ

- palliativ: unterschiedliche Krankheitsstadien
- palliativ: symptomatisch-asymptomatisch
- palliativ: sehr unterschiedliche mittlere Lebenserwartung von Monaten (Pankreaskarzinom) bis Jahrzehnten (indolente Lymphome)
- palliativ: gut behandelbar (Brustkrebs: mehr als 10 zugelassene Medikamente) vs nicht behandelbar

**Zulassungsstudien in der Onkologie unterliegen methodischen Besonderheiten, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen:**

Klinische Prüfungen in der Onkologie, welche die Grundlage für die Zulassung der Arzneimittel bilden, müssen dem Umstand Rechnung tragen, dass die Patienten in der Regel an lebensbedrohlichen Erkrankungen leiden. Eine neue, in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht vollständig untersuchte Therapie wird aus ethischen Gründen und aufgrund des medizinischen Bedarfs oft zuerst bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf untersucht, bei denen die etablierten Vortherapien versagt haben. Unter den Endpunkten der Studien, mittels derer die Wirkung bzw. Wirksamkeit gegen die Tumorerkrankung gemessen wird, ist das Gesamtüberleben (OS) als wichtigster Endpunkt anerkannt. Gleichzeitig stößt die Bestimmung des Gesamtüberlebens (OS) jedoch oft auf ethische Grenzen, und in vielen Situationen ist sie aus methodischen Gründen (z.B. infolge mehrerer aktiver Folgetherapien) nicht oder nur eingeschränkt anwendbar, um die Wirkung bzw. Wirksamkeit einer einzelnen Therapieoption objektiv beurteilen zu können. Einige Beispiele sollen dies verdeutlichen:

Onkologische Erkrankungen mit langer Überlebenszeit: Die Analyse des Gesamtüberlebens (OS) erfordert teilweise lange Nachbeobachtungszeiten, welche die Entwicklung weiterer wirksamer Substanzen verzögern oder die Durchführung der klinischen Prüfungen unmöglich werden lassen, weil der Endpunkt in einigen Fällen erst nach vielen Jahren oder Jahrzehnten erreicht werden kann. Die chronische myeloische Leukämie (CML) beispielsweise ist eine Erkrankung, bei der sich Überlebensvorteile erst nach mehr als einem Jahrzehnt mittels Langzeit-Auswertungen schätzen lassen. Gleiches kann für ein neues Arzneimittel für metastasierten Brustkrebs gelten: Aufgrund der langen Überlebenszeit könnte sich theoretisch viele Jahre nach Markteinführung eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) mittels Studien nachweisen lassen, praktisch wird das aber nicht möglich sein, weil es sich oft als problematisch erweisen kann, eine ausreichende Anzahl von Patienten in randomisierten klinischen Prüfungen über längere Zeiten zu halten. Dies gilt insbesondere bei onkologischen Erkrankungen, für die mehrere wirksame Therapieoptionen sequenziell eingesetzt werden. In diesen Fällen wird das Überleben durch nachfolgende Therapien beeinflusst, was es erschwert, den Effekt des zuerst einge-

setzten Arzneistoffs auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zu beurteilen. Als Beispiele seien hier metastasierende Entitäten wie Brustkrebs (vgl. Burzykowski T et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1987-1992), und Lungenkrebs (vgl. Soria JC et al. Ann Oncol 2010; 21: 2324-2332) erwähnt.

Seite 5/12

**Klinische Studien, bei denen von Ethik-Kommissionen, Ärzten und Patienten *Cross-over Designs* eingefordert werden:**

Dies ist dann der Fall, wenn für die Prüfsubstanz ein erheblicher Wirksamkeitsvorteil gegenüber der Standardtherapie zu erwarten ist oder dieser in einer Zwischenanalyse z. B. hinsichtlich eines Vorteils beim Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (*engl. progression-free survival, PFS*) gezeigt wird. Dies ist in den Prüfplänen oft vorgesehen, wobei die Entscheidung zum Cross-over, d.h. die Möglichkeit des Wechsels zu der Therapie des anderen Studienarms, in der Regel auf Einzelpatientenebene gefällt wird. Sobald sich ein Vorteil hinsichtlich der Wirksamkeit der untersuchten Substanz gegenüber der Vergleichstherapie zeigt, wollen Patienten mit der neuen Therapie behandelt werden. Aus ethischen Gründen muss dies daher ermöglicht werden, auch und gerade wenn die Analyse der Überlebenszeit hiervon beeinflusst wird. Es kann von keinem Studienteilnehmer verlangt werden, sich bis zum Lebensende mit einer unterlegenen Therapie behandeln zu lassen, nur damit die Überlegenheit der besseren Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) deutlicher zu Tage tritt. Selbst wenn eine Studie *kein* Cross-over vorsieht, etwa weil eine Überlegenheit der neuen Therapie noch unsicher ist, können Studienteilnehmer jederzeit die Studienteilnahme beenden, um sich mit dem neuen Medikament (z.B. wenn es schon für eine andere Indikation zugelassen ist) oder mit ähnlichen Arzneimitteln behandeln zu lassen. Auch dieses ungeplante Cross-over beeinflusst die Analyse der Überlebenszeit (in eine konservative Richtung).

**Aus den beschriebenen Gründen werden von der europäischen Zulassungsbehörde bei Krebserkrankungen auch andere Endpunkte im Rahmen des Zulassungsverfahrens anerkannt, wie:**

- Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*“ (EMA/CHMP/205/95/Rev.4) (progressionsfreies Überleben, *engl. progression free survival – PFS*),
- Krankheitsfreies Überleben (*engl. disease free survival – DFS*), welches insbesondere bei Studien zur Beurteilung einer adjuvanten Therapie als adäquater Endpunkt gesehen wird  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf),

- Ansprechrate (engl. *Overall response rate - ORR*)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/03/WC500074949.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074949.pdf).

Die Wahl des primären Endpunkts bei klinischen Studien in der Onkologie und die Fragen nach dem Cross-over sind in der Regel Gegenstand einer intensiven Diskussion zwischen Forschenden, Studiengruppen, Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen. Die europäische Zulassungsagentur hat in der Leitlinie EMA/CHMP/205/95/Rev.4 spezifische, regulatorisch akzeptable Endpunkte definiert. Hinsichtlich der Überlebenszeit verlangen die Zulassungsbehörden das Gesamtüberleben (OS) dann als primären Endpunkt, wenn die Prüfsubstanz voraussichtlich toxischer als das Vergleichspräparat ist, wenn keine anerkannten Therapien für die weitere Behandlung zur Verfügung stehen und wenn die Zeit von der Krankheitsprogression bis zum Tod voraussichtlich kurz ist. Wird ein anderer Endpunkt gewählt, muss dies gegenüber den Zulassungsbehörden im Detail begründet werden. In diesem Zusammenhang ist das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) als ein klinisch valider Endpunkt für das Überleben anerkannt und stellt nach Ansicht der Zulassungsbehörden z. B. dann einen akzeptablen primären Endpunkt dar, wenn weitere Therapien verabreicht werden können, die sich auf das Gesamtüberleben (OS) auswirken (siehe Leitlinie (EMA/CHMP/205/95/Rev.4)). Ergebnisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) liegen rascher vor als zum Gesamtüberleben (OS) und werden durch weitere Therapien nach Fortschreiten der Krebserkrankung nicht beeinflusst. Die Zulassungsbehörden akzeptieren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) als Überlebens-Endpunkt in zulassungsrelevanten klinischen Studien mit onkologischen Arzneimitteln („*Acceptable primary endpoints include OS and PFS/DFS*“; siehe Leitlinie (EMA/CHMP/205/95/Rev.4)). Andere Endpunkte wie „komplette Remission“ werden bei der Behandlung von onkologischen Erkrankungen anerkannt, der Endpunkt „objektives Ansprechen“ wird beispielsweise bei Gehirntumoren verwendet. In der Regel muss in diesen Situationen das Gesamtüberleben (OS) ebenfalls (als nachgeordneter, sekundärer Endpunkt) erfasst werden mit dem Ziel, dass diesbezüglich durch die neue Therapie kein Nachteil entsteht.

**Aus Sicht des vfa müssen nach medizinisch-wissenschaftlichen Kriterien erfolgte Überlegungen der Zulassungsbehörden und die ggf. im Vorfeld festgelegten Endpunkte der klinischen Zulassungsstudien auch im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA bzw. das von diesem beauftragte IQWiG umfassend berücksichtigt und anerkannt werden.**

Bezüglich der Mortalität ist neben dem Gesamtüberleben (OS) insbesondere das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

(PFS) zu nennen. Würden diese mit den Zulassungsbehörden vereinbarten Endpunkte zur Bewertung des Nutzens einer neuen Therapie nicht entsprechend im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzen berücksichtigt, könnte eine faire und angemessene Bewertung des Zusatznutzens kaum sachgerecht erreicht werden.

Seite 7/12

**Eine Verbesserung der Morbidität ist für den Patienten ebenfalls von erheblicher Relevanz:**

Der Anspruch in der Behandlung von Tumorentitäten wird derzeit maßgeblich - ohne hier eine Wertung zu vergeben - in den Kriterien Heilung im Sinne einer Verbesserung der Mortalität, der Linderung von Symptomen (Morbidität) sowie der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten gemessen. Viele Erkrankungen in der Onkologie sind jedoch auf absehbare Zeit nicht kurativ behandelbar. Zu nennen sind hier z.B. das fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) und einige maligne hämatologische Erkrankungen. Grundsätzlich nicht kurative oder mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet sind zudem Tumorerkrankungen, sobald Fernmetastasen vorliegen, wie z.B. beim metastasierten Nierenzellkarzinom (RCC).

Nach SGB V §27 Abs. 1 haben Versicherte Anspruch auf Therapie, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Die bestmögliche onkologische Krankenbehandlung erreicht oft eine zeitlich begrenzte Besserung des Gesundheitszustands, die sich jedoch nicht notwendigerweise in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) ausdrückt. Auch auf die hierdurch erreichte Linderung ihres Leidens haben Versicherte Anspruch.

Daher ist zu betonen, dass eine Definition des Begriffes "*Patientenrelevanz*" sowie eine abschließende Gewichtung von Endpunkten noch ausstehen. Insbesondere ist zu diskutieren, wie die Relevanz der Endpunkte für den Patienten zukünftig stärker in eine Nutzenbewertung einfließen kann. Hierfür sollten zur Verfassung entsprechender Leitlinien von den klinischen Fachgesellschaften benannte Experten, aber auch betroffene Patienten hinzugezogen werden, um eine hohe gesellschaftliche Akzeptanz zu erzielen.

**Nach Auffassung des vfa eignet sich das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) bei vielen onkologischen Therapien nicht nur als Endpunkt für das Überleben, sondern - neben anderen Zielgrößen wie dem Tumoransprechen bzw. der Dauer des Tumoransprechens - auch als morbiditätsbezogener, eigenständiger Endpunkt.**

Eine signifikante Verbesserung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) bei vertretbaren Nebenwirkungen zeigt

insbesondere in der Erhaltungstherapie sowie in der Palliativsituation einen klinisch relevanten, validen, patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich der Morbidität (definiert als Beschwerden und Komplikationen einer Erkrankung) an. Neben dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung sind unseres Erachtens im Rahmen der Evaluierung der Patientenrelevanz auch die Parameter Tumoransprechen und Dauer des Ansprechens zu berücksichtigen.

Diese Parameter verschaffen dem Patienten im Sinne einer symptomfreien Zeit ohne Rezidiv oder Tumorlast - ebenfalls analog zu den Parametern wie Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) - direkt erlebbare Vorteile. Auch die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), die Ansprechraten und – je nach Erkrankung – andere Endpunkte wie beispielsweise die Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure) oder die zytogenetische komplette Remissionsrate können patientenrelevante Morbiditäts-Endpunkte sein. Sie haben gemeinsam, dass sie ein wissenschaftlich anerkanntes direktes Maß der Tumorerkrankung, und somit klinisch valide Zielgrößen der Morbidität sind. Auch ist zu berücksichtigen, dass mit einem Fortschreiten der Tumorerkrankung in der Regel eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der krankheitsbedingten Symptome, die eine Therapieumstellung bzw. das Ansetzen einer Therapie erfordert, einhergeht. Eine große Zahl von Publikationen befasst sich mit dem Aspekt des direkten Einflusses von nicht-mortalitätsbezogenen Parametern auf die subjektive, patientenerlebte Krankheitssituation.

Der Argumentation, dass eine komplette Remission auch als Endzielgröße patientenrelevant ist, wenn sie mit geringerer Morbidität oder verbesserter Lebensqualität einhergeht, folgte zuletzt ebenfalls das IQWiG (vgl. IQWiG-Bericht N05-03C 2012 zur Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom). Daher sollte man aus Sicht des vfa unbedingt einen breiten Blick auf die Endpunkte bei onkologischen Studien legen und im jeweiligen Einzelfall die gewählten Endpunkte aus der klinischen Prüfung in der Zusatznutzenbewertung anerkennen. Denn nach Auffassung des vfa sind das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) auch im Sinne eines Morbiditätsparameters sowie andere krankheitsbezogene Endpunkte valide patientenrelevante Endpunkte für eine Nutzenbewertung und müssen für diese sachgerecht und umfassend herangezogen werden. Anderenfalls wäre eine Nutzenbewertung nach dem Stand der Wissenschaft und in Übereinstimmung mit dem SGB V bei vielen onkologischen Arzneimitteln unmöglich.

Belege für die Wertigkeit der Studienendpunkte für die betroffenen Patienten können durch Evaluierung der Patientenpräferenzen erlangt werden. Für die bösartige Erkrankung Plasmozytom/Multiples Myelom konnten beispielsweise Mühlbacher und Nübling (vgl. Eur J Health Econ 2011, 12: 193–203) zeigen, dass Patienten in *Conjoint*-Analysen neben der Wirksamkeit einer Behandlung andere



Endpunkte für ihr subjektives Krankheitserleben als wichtig bewerten. Diese aus insgesamt 16 abgefragten Endpunkten bevorzugten Faktoren sind vor allem eine lang anhaltende Wirkung der Therapie, krankheitsfreie Lebenszeit und Therapiepausen. Diese drei letztgenannten Endpunkte werden von den Patienten stärker als eine Lebensverlängerung allein gewichtet. Um diesem expliziten Patientenwunsch zu entsprechen ist es daher unerlässlich, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)– im Sinne eines Morbiditätsparameters als eminent nützlich und wertvoll für den betroffenen Patienten zu betrachten. Entsprechende von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften erstellte Leitlinien, Empfehlungen oder Ähnliches sind bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Auch ein Verschwinden, eine Verkleinerung oder eine Stabilisierung eines Tumors ist bei vielen Indikationen (z.B. Lungenkrebs) mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden, z.B. durch:

- Reduzierung oder zumindest Stabilisierung tumorbedingter Symptome (z.B. von Atemnot, Stauungen/Kompressionen durch den Tumor) – Beispiel Axitinib AXIS Trial (Lancet 2011; 378: 1931–39)
- Hinauszögerung der Folgebehandlung mit zusätzlichen Nebenwirkungen – Beispiel Catumaxomab bei malignem Aszites, hier zeigte sich eine zulassungs-relevante Verlängerung der punktionsfreien Zeit
- Durch den Patienten positiv erlebte Stabilisierung der Erkrankung („Behandlung wirkt“). David Cella konnte im Rahmen der AXIS Studie zeigen, dass ein Fortschreiten der Krebserkrankung mit einem starken Abfall der Lebensqualität einhergeht. Klinisch berichten die Patienten zudem von Ängsten, die mit einem Fortschreiten der Tumorerkrankung einhergehen. Vgl. auch D. Cella ESMO 2011 Poster.
- Möglichkeit der chirurgischen Intervention oder Verbesserung des Operationsergebnisses (z. B. neoadjuvantes Behandlungskonzept beim invasiven Mammakarzinom, vgl. Gralow J et al., J Clin Oncol 2008; 28:814-819).

Zudem zeigen Patientenbefragungen z. B. beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, dass im Verlauf einer fortgeschrittenen Erkrankung die Relevanz der Tumor- und Symptomkontrolle für den Patienten wichtiger wird, und dass eine Therapie zur Besserung der Tumorsymptome gewünscht wird, auch wenn keine Lebensverlängerung mehr erreicht werden kann (vgl. Silvestri et al., Br Med J 1998;317: 771).

Auf der patientenindividuellen Ebene wäre daher aus Sicht des vfa eine Argumentationskette wie die folgende eine valide und vor allem patientenzentrierte Betrachtungsweise von Endpunkten bei onkologischen Erkrankungen: keine Progression = längeres rezidiv-freies Intervall -> patientenrelevant.

Seite 10/12

**Zusammenfassend vertritt der vfa die Position, dass zum Nachweis eines patientenrelevanten Zusatznutzens in der Onkologie neben den Endpunkten zur Mortalität und Lebensqualität insbesondere auch solche zur Morbidität berücksichtigt werden müssen, um der Komplexität der Situation, in der sich der individuelle Patient und seine Behandelnden befinden, gerecht zu werden.**

Prinzipiell sind diese Endpunkte nach dem Sozialgesetzbuch als gleichrangig anzusehen. Eine Abstufung des Zusatznutzens, je nachdem, ob ein Gesamtüberlebens (OS) – Zugewinn nachgewiesen wurde oder nicht, ist logisch nicht haltbar, da die Möglichkeit des Nachweises selbst – wie beschrieben – in vielen Fällen von der Tumorentität, dem Tumorstadium und der individuellen Situation des Patienten abhängt und nicht nur vom Arzneimittel allein. In diesem Zusammenhang ist aber nochmals zu betonen, dass eine Definition des Begriffes "Patientenrelevanz" noch aussteht.

Weiterhin ist zu diskutieren, wie die Endpunkte, die für den Patienten relevant sind, künftig stärker in eine Nutzenbewertung einfließen kann. Hierfür sollten neben von klinischen Fachgesellschaften benannte Experten, auch betroffene Patienten und die jeweiligen Fachgesellschaften hinzugezogen werden.

**Mögliche Szenarien am Beispiel einer bereits etablierten onkologischen Durchbruch-Innovation:**

Im Folgenden wird stellvertretend die Krebserkrankung chronische myeloische Leukämie (CML) gewählt. Dabei soll einerseits gezeigt werden, welche Implikationen geforderte Studiendesigns bei der CML auf die Mortalität haben. Zudem soll darauf eingegangen werden, welche Folgen die Auswahl des Endpunktes auf die Erstattung des Medikaments Imatinib hätte. Imatinib gilt heute unbestritten als Durchbruchsinnovation in der Therapie der CML.

In der Zulassungsstudie für Imatinib (IRIS, Brien et al., N Engl J Med 2003; 348:994-1004) konnte in einer Gesamtpopulation von 1106 Patienten nach 19 Monaten ein signifikanter Vorteil für Imatinib im Vergleich zur Standardtherapie (Interferon-alpha + Cytarabin) hinsichtlich des Endpunktes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) gezeigt werden. Bei Nichtansprechen der Therapie mit Standardtherapie war ein Wechsel zu der Therapie des anderen Studienarms möglich.

Rückblickend betrachtet zeigt das Cross-over in der IRIS-Studie zudem das Innovationspotenzial von Imatinib: Ein Trend für einen Vorteil (post-hoc,  $p=0,075$ ) hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität konnte für Imatinib vs. Standardtherapie mittels Langzeit-Auswertungen erst nach vollen sechs Jahren Nachbeobachtung im Jahr 2009 durch Hochhaus et al. gezeigt werden ([Leukemia](#), 2009 Jun; 23(6): 1054-61). Seitens der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie konnten Ehninger und Wörmann darüber hinaus zeigen, dass für diese Studienpopulation in diesem Zeitraum ca. 332 zusätzliche Patienten alleine im Vergleichsarm verstorben wären, wenn man ihnen ein Cross-over und somit eine Therapie mit Imatinib versagt hätte (<http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/Vortrag%20Berlin%20GE%202012%20gekuert.pdf> [Zugriff am 02. August 2012]).

**Daher darf allein aus ethischen Gründen das Gesamtüberleben (OS) nicht der einzig valide Endpunkt für Nutzenbewertungen sein.** Im Falle der Durchbruchinnovation Imatinib wäre das Medikament in der Indikation CML sonst evtl. erst 6 Jahre nach Verfügbarkeit im deutschen Markt angemessen erstattet worden, wenn man nur das Gesamtüberleben (OS) als patientenrelevanten Endpunkt akzeptiert hätte.

Zusammenfassend sei aus Sicht des vfa angemerkt, dass bei der Operationalisierung des patientenrelevanten (Zusatz-) Nutzens eine genaue Betrachtung des Einzelfalls notwendig ist. Zwar ist der Wunsch des G-BA nach einer standardisierten Bewertung nachvollziehbar, das Beispiel Imatinib zur Behandlung der CML veranschaulicht jedoch, dass das derzeit diskutierte Modell selbst eine anerkannte/etablierte Durchbruchinnovation nicht als solche bewertet hätte (siehe auch Präsentation "G-BA-Methodik-Workshop zur Klassifizierung des Zusatznutzens in der frühen Nutzenbewertung - Beitrag der Pharmaverbände" vom 20. Juni 2012 - <http://www.vfa.de/download/methodik-workshop-zusatznutzen-fnb.pdf>).

#### **Fazit aus Sicht des vfa:**

Die Endpunkte für einen patientenrelevanten Zusatznutzen sind je nach Tumorentität und Tumorstadium nicht zwangsläufig identisch – an diesem Punkt stimmen alle Beteiligte in ihren Aussagen überein.

**Die Frühe Nutzenbewertung darf nicht durch methodologische Vereinfachung zu einem Verlust der Wahrnehmung der Krankheits- und stadienspezifischen Therapiebedürfnisse führen. Neben Endpunkten zur Überlebenszeit wie dem Gesamtüberleben (OS) und auch dem Überleben ohne Fort-**

**schreiten der Krebserkrankung (PFS) stellen auch Endpunkte zur Morbidität im Sinne von Beschwerden und Komplikationen einer Erkrankung sowie die Lebensqualität von den Zulassungsbehörden anerkannte Endpunkte für den patientenrelevanten Nutzen in Zulassungsstudien dar und müssen daher auch in der (Zusatz-) Nutzenbewertung prinzipiell anerkannt werden. Daneben sind aber auch klinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse und Leitlinien sowie die Patientenbedürfnisse in einer sachgerechten und umfassenden Art zu berücksichtigen.**

Der prinzipielle Nutzen einer neuen Krebstherapie wird bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens belegt und ist Grundlage der Zulassungsentscheidung - „*Guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man*“ (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). **Im Rahmen der (Zusatz-) Nutzenbewertung müssen daher auch die Aspekte der klinischen Forschung und der internationalen Zulassungserfahrung einbezogen werden, um einen „deutschen Sonderweg“ zu vermeiden.** Der vfa spricht sich daher für eine breite und umfassende Diskussion mit Fachkreisen im Rahmen der Zusatznutzenbewertung aus. Dadurch sollte vermieden werden, dass hier Forderungen aufgestellt bzw. Ansichten vertreten werden, die an den Bedürfnissen der heutigen Gesellschaft und insbesondere auch an der Realität der medizinischen Forschung vorbeigehen. Dabei bleiben sowohl ethische Aspekte der klinischen Forschung als auch die Bedürfnisse der Patienten unberücksichtigt.

Geht man nicht diesen Weg, würden im Bereich der Onkologie neue Entwicklungen und Therapieansätze in Deutschland vor unüberwindbare Hürden im Hinblick auf die (Zusatz-) Nutzenbetrachtung gestellt – was nicht im Interesse der Patienten sein kann.