



## **IQWiG im Dialog 2014**

### ***" Nutzenbewertung bei Studien mit erlaubtem Behandlungswechsel "***

#### **Abstracts der Vorträge**



**Prof. Dr. Daniel Strech (Med. Hochschule Hannover)**

## **Die ethischen Dimensionen von Studien mit erlaubtem Behandlungswechsel**

Die ethischen Dimensionen von Studien mit erlaubtem Behandlungswechsel sollen verdeutlicht werden, in dem verschiedene Prinzipien eines international etablierten, forschungsethischen Rahmengerüsts für diesen Sachverhalt spezifiziert werden. Für folgende sieben Prinzipien wird im Vortrag eine entsprechende Spezifizierung vorgenommen: 1) Sozialer Wert, 2) Wissenschaftliche Validität, 3) Faire Auswahl der Studienteilnehmer, 4) Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis, 5) Unabhängige Begutachtung, 6) Informierte Einwilligung und 7) Respekt gegenüber den Studienteilnehmern. Auf der Basis dieser Spezifizierung und Klärung ethisch relevanter Prinzipien sollen die Gründe für und gegen Studien mit erlaubtem Behandlungswechsel sowie die zur Verfügung stehenden alternativen Studiendesigns orientierend bewertet werden.

**Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)**

## **Kriterien für Behandlungswechsel in onkologischen Studien**

Bei vielen onkologischen Indikationen gibt es heute für die jeweilige Krankheitssituation mehr als eine wirksame Therapieoption. Das trifft auf Behandlungskonzepte mit kurativer und mit palliativer Zielsetzung zu. Die jeweils gewählte Behandlung ist nicht eine singuläre Maßnahme, sondern Element einer Sequenztherapie.

Das Konzept der Sequenztherapien betrifft auch die Behandlung von Patienten in klinischen Studien. Folgetherapien bei Krankheitsprogress oder -rezidiv können vor allem den Endpunkt „Gesamtüberleben“ beeinflussen. Ein Sonderfall ist das Crossover-Design. Dieses Modell sieht vor, dass Patienten unter definierten Bedingungen nach dem jeweils anderen Studien-Arm behandelt werden können. Hintergrund des Crossover-Designs sind ethische Überlegungen. Inwieweit Crossover den Endpunkt beeinflusst, hängt von der Zahl der betroffenen Patienten und von der Stärke des Effektes ab.

Auch der spätere Einsatz anderer, antineoplastisch wirksamer Medikamente im weiteren Krankheitsverlauf ist relevant für die Beurteilung des Endergebnisses einer Studie. Es betrifft sowohl die Überlebenszeit als potenziell auch Nebenwirkungen und die Lebensqualität der Patienten.

Da Sequenztherapie in der Onkologie heute eher die Regel als die Ausnahme ist, sind ihre konzeptionelle Integration in das Studiendesign, methodische Ansätze zur Berechnung des Nutzens einzelner Intervention und eine langzeitige Dokumentation von Studienpatienten erforderlich.

PD Dr. Thomas Sudhop (BfArM)

## **Die Rolle des BfArM bei der Planung, Genehmigung und Akzeptanz von klinischen Prüfungen und Ihren Ergebnissen in der Onkologie**

Durch seine vielfältigen Aufgaben und Angebote begleitet das BfArM häufig schon sehr früh vor der Zulassung die Entwicklung von neuen Arzneimitteln. Sowohl im Bereich der wissenschaftlichen Beratung wie auch im Bereich der Genehmigung klinischer Prüfungen kann das BfArM involviert sein und nimmt dabei u. U. auch unterschiedliche Rollen ein. In der wissenschaftlichen Beratung steht meist die Zulassung im Mittelpunkt. Hier nehmen, gerade in onkologischen Studien, die Wahl der Endpunkte, der geeignetsten Population und der Vergleichstherapie den wichtigsten Bereich der Diskussion ein. Im Bereich der Genehmigung einzelner klinischer Prüfungen konkurrieren Forschungsfreiheit und regulatorische Einschränkungen miteinander, die beide vom BfArM angemessen berücksichtigt werden müssen. Hieraus ergibt sich gelegentlich das Problem, dass das BfArM eine klinische Prüfung aus Genehmigungssicht anders behandeln muss, als es aus Sicht der Zulassung optimal wäre. Diese Probleme ergeben sich besonders dann, wenn im Laufe eines Entwicklungsprogramms neue therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, die die Wahl der Vergleichstherapie, die u. U. in der wissenschaftlichen Beratung durch die Zulassungsbehörden noch als angemessen betrachtet wurden, in Frage stellen.

In solchen Fällen muss dann entweder die gewählte Vergleichstherapie grundsätzlich in Frage gestellt werden oder Mechanismen vorgesehen werden, die es den Patienten ermöglichen, in eine für sie u. U. bessere Behandlung zu wechseln. Dieses Problem besteht in Placebo-kontrollierten Studien, aber auch in onkologischen Studien, deren Vergleichsbehandlung zwar zugelassen ist, aber auf relativ alten Daten basiert und deren Status als Standardbehandlung durch neuere Studienergebnisse in Frage gestellt wurde. Während aus Sicht der Zulassung der Switch von Patienten zwischen den Behandlungsgruppen methodisch streng vermieden werden sollte, kann dies aus Sicht der Genehmigung einer konkreten klinischen Prüfung plötzlich ethisch geboten sein. So stellen Studiendaten, die eine deutliche Überlegenheit einer neuartigen Therapie gegenüber der etablierten Standardtherapie zeigen, die Verwendung der etablierten Standardtherapie in anderen Studien grundsätzlich in Frage, da die Forderung der Deklaration von Helsinki nach einem Vergleich gegen die „best proven intervention“ verletzt wird. Dies wäre ethisch aber nur akzeptabel, wenn gleichzeitig sichergestellt ist, dass die Patienten in einer solchen Situation nicht dem Risiko zusätzlicher oder irreversibler Schädigungen ausgesetzt sind, eine Situation, die gerade in der Onkologie leider zu oft gegeben ist.

**Dr. Volker Vervölgyi, Lars Beckmann (IQWiG)**

## **Beurteilung von Treatment Switching in Bewertungen des Instituts**

In onkologischen Studien ist im Studienverlauf häufig ein Wechsel der Behandlung, zum Beispiel von der Kontrollbehandlung auf die neue Therapie, möglich (Treatment Switching). Dies geschieht zumeist nach (radiologischer) Progression der Erkrankung. Ein Treatment Switching nach Progression kann für Endpunkte, die nach Progression auftreten (z.B. das Gesamtüberleben) zu einer Verzerrung des Ergebnisses führen. Auch vor dem Hintergrund, dass diese Verzerrung sowohl zugunsten als auch zuungunsten der neuen Therapie möglich ist, kann ein Treatment Switching dazu führen, dass die Ergebnisse nicht mehr sinnvoll interpretierbar sind. In der Literatur werden verschiedene Methoden vorgeschlagen, mit denen das Treatment Switching in der Auswertung berücksichtigt werden soll, um den verzerrenden Einfluss zu verkleinern. Diese Methoden sind im Wesentlichen in der Arbeit von Morden et al. (*BMC Med. Res. Methodol.*, 2011) zusammengefasst, in der auch deren Eigenschaften in Simulationsstudien untersucht werden.

In diesem Vortrag wird anhand von Beispielen aus Dossierbewertungen, in die Studien mit Treatment Switching eingegangen sind, der bisherige Umgang des Instituts mit dieser Problematik dargestellt. Des Weiteren wird beschrieben, ob eine der in der Literatur vorgeschlagenen Methoden zum Umgang mit Treatment Switching in diesen Beispielen angewendet wurde und, falls ja, ob die zugrundeliegenden Annahmen soweit möglich überprüft bzw. diskutiert wurden.

**Dr. Norbert Holländer (Novartis)**

## **Methoden zur Schätzung der Überlebenszeit nach Behandlungswechsel in der Onkologie – Überblick und praktische Hinweise**

In vielen onkologischen Phase 3 Studien wird die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) als primärer und die Gesamtüberlebenszeit (OS = overall survival) als sekundärer Endpunkt verwendet. Bei weit fortgeschrittenen Krebserkrankungen gibt es oftmals keine weiteren Therapieoptionen mehr, Patienten im Kontrollarm erhalten Placebo. Da die Randomisation zu Placebo im Hinblick auf die Durchführbarkeit einer Krebsstudie nach wie vor schwierig ist, erlauben einige Studien nach beobachteter und dokumentierter Tumorprogression einen Wechsel zur neuen aktiven Behandlung. Dies beeinflusst zwar nicht den primären Endpunkt PFS aber sehr wahrscheinlich die OS Analyse. Placebo-Patienten, die zur aktiven Behandlung wechseln, profitieren möglicherweise von der verspäteten Therapie, so dass die Intent-to-Treat Analyse nicht den „wahren“ OS Unterschied zwischen neuer Behandlung und Placebo widerspiegelt. Der Vortrag gibt einen Überblick über verschiedene statistische Methoden, die den Behandlungswechsel berücksichtigen und somit versuchen, eine adjustierte OS Analyse durchzuführen. Ähnlich wie in dem Artikel von Watkins et al. (1) werden spezifische Annahmen sowie Vor- und Nachteile aller beschriebenen Methoden aufgezeigt. Des Weiteren wird die Anwendung des Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modells und von Inverse Probability Censoring Weigthing (IPCW) an einer klinischen Studie illustriert und es werden verschiedene praktische Aspekte dieser beiden Methoden diskutiert (2,3).

### **Literatur**

1. Watkins C, Huang X, Latimer N, Tang Y, Wright EJ: Adjusting overall survival for treatment switches: Commonly used methods and practical application. *Pharmaceutical Statistics* 2013; 12(6): 348-57.
2. Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, Lebwohl D, Haas T: 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. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2012; 22(6): 1258-1271.
3. Korhonen P, Malangone E, Sherman S, Casciano R, Motzer RJ, Baladi J, Haas T, Zuber E, Hollaender N, Lebwohl D: Overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights and rank-preserving structural failure time models: Two analyses from the RECORD-1 trial. *2010 ASCO Annual Meeting, June 4 – 8, 2010, Chicago, IL*, Abstract #4595, Poster Presentation.

**Prof. Dr. Ulrich Mansmann (LMU München)**

**Adjustierung des Gesamtüberlebens (OS) nach Cross-over  
– Aspekte aus der Sicht der Nutzenbewertung**

Cross-over der Behandlungen für Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in onkologischen Phase-III Studien ist aus ethischen wie praktischen Gründen indiziert. Behandlungswechsel ist dabei für die Nutzenbewertung von Therapien problematischer als für deren Zulassung. Behandlungswechsel führen zu einer konzeptionellen Divergenz zwischen dem was in einem RCT genau untersucht wird und dem was eine Nutzenanalyse benötigt: Der Kontrollarm wird durch den Wechsel kontaminiert. Bei der Nutzenbewertung wäre es gut, die Schätzungen des OS hinsichtlich des Behandlungswechsels zu adjustieren und die Folgen des Behandlungswechsels auszuschliessen. Der Vortrag betrachtet Limitationen und Voraussetzungen der wichtigsten Adjustierungsmethoden und deren Relevanz für deren Berücksichtigung in einer Nutzenbewertung. Es ist klar, dass verschiedene Methoden auf verschiedenen Annahmen basieren und nach verschiedenen methodischen Prinzipien arbeiten, daher ist es wahrscheinlich, dass sie auch verschiedene Ergebnisse produzieren. Es werden hierzu praktische, wie theoretische Probleme diskutiert und auf ein Analyserahmen von Latimer et al. (2014) verwiesen, der eine rationale Handlungsanweisung zur unverzerrten Effektschätzung und deren Sensitivitätsanalyse bietet.

**Literatur**

Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, Akehurst RL, Campbell MJ (2014): Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials – an economic evaluation context: Methods, limitations, and recommendations. *Medical Decision Making* (published online 21 January 2014).