

■ „Kein wesentlicher Bedarf an neuen Endpunkten“

Dr. Volker Vervölgyi mahnt aussagekräftige Studien an

Dr. Volker Vervölgyi leitet beim IQWiG die Bereiche Onkologie und anwendungsbeleitende Datenerhebung. Im Interview stellt er klar, warum es aus Sicht des Instituts keinen wesentlichen Bedarf an neuen onkologischen Endpunkten gibt. „Viel wichtiger wäre es, dass diejenigen Endpunkte, die bereits verfügbar sind, in aussagekräftigen Studien auch tatsächlich erhoben werden und zudem auch noch aussagekräftige Ergebnisse liefern“, verlangt er.

opg: Innovationen in der Onkologie führen dazu, dass neue Endpunkte erprobt und teilweise bereits verwendet werden. Wie steht das IQWiG dazu und wie bereiten Sie sich auf diese Entwicklung vor bzw. wie begleiten Sie diese?



Vervölgyi: Ziel einer Nutzenbewertung ist es zu bewerten, ob ein (neues) Arzneimittel für Patientinnen und Patienten wirklich einen Mehrwert im Vergleich zum bestehenden Therapiestandard hat. Um diesen Mehrwert zu beurteilen, betrachtet das IQWiG in den Studien erhobene patientenrelevante Endpunkte. Laut den Allgemeinen Methoden des IQWiG wird patientenrelevant verstanden, „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten

wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“. Es geht also um Endpunkte, die von den Patientinnen und Patienten unmittelbar wahrgenommen werden. Im Gegensatz dazu stehen Endpunkte, die beispielsweise auf Bildgebung oder Laborbefunden beruhen, diese sind nicht spürbar und damit nicht unmittelbar patientenrelevant.

opg: Können Sie ein Beispiel nennen?

Vervölgyi: Nehmen wir die RECIST-Kriterien in der palliativen Situation: Hier wird mittels Bildgebung die Größe des Tumors bestimmt. Wurde der Tumor um einen gewissen Schwellenwert größer, wird dies als Fortschreiten der Erkrankung gewertet. Die Art und Weise, wie dieser Schwellenwert festgelegt wurde, erlaubt aber weder Aussagen darüber, ob die Vergrößerung des Tumors mit einer Symptomatik einhergeht, noch darüber, welche Bedeutung dies für den weiteren Verlauf der Erkrankung hat, ob eine Patientin oder ein Patient beispielsweise wegen des Tumorstadiums schneller verstirbt. Solche Endpunkte können allenfalls Ersatzendpunkte (Surrogate) für patientenrelevante Endpunkte sein. Damit ein Endpunkt als valider

Ersatzendpunkte gelten kann, sind Untersuchungen notwendig, die zeigen, dass ein Behandlungseffekt auf diesen Endpunkt auch mit hinreichender Sicherheit einen Behandlungseffekt auf den eigentlich interessierenden (patientenrelevanten) Endpunkt bedeutet. Für die allermeisten Endpunkte ist dies aber bisher nicht gezeigt.

Darüber hinaus gibt es aber zum Beispiel auch einen Endpunkt in der kurativen Therapiesituation, der auf bildgebenden Verfahren beziehungsweise Laboruntersuchungen beruht und vom IQWiG bereits jetzt akzeptiert wird.

opg: Und das ist?

Vervögyi: Das rezidivfreie Überleben. Wenn bei einer Patientin oder einem Patienten während oder nach einer Therapie mit kurativer Absicht der Tumor wieder feststellbar ist, wird dies als Scheitern des kurativen Ansatzes gewertet. Dies stellt für die Patientinnen und Patienten gegebenenfalls den Übergang in ein nicht mehr heilbares Krankheitsstadium dar und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

opg: Was müssen nach Auffassung des IQWiG neue onkologische Endpunkte auf jeden Fall leisten? Wo sehen Sie große Potenziale auch in Ergänzung der klassischen Endpunkte, wo bestehen Probleme? Was muss dringend erforscht werden?

Vervögyi: Aus Sicht des IQWiG gibt es keinen wesentlichen Bedarf an sogenannten neuen onkologischen Endpunkten. Viel wichtiger wäre es, dass diejenigen Endpunkte, die bereits verfügbar sind, in aussagekräftigen Studien auch tatsächlich erhoben werden und zudem auch noch aussagekräftige Ergebnisse liefern. Ein gutes Beispiel ist die Erhebung patientenberichteter Endpunkte, zum Beispiel zur Symptomatik oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

opg: Warum?

Vervögyi: Diese werden zwar erfreulicherweise in den letzten Jahren immer häufiger in klinischen Studien erhoben, aber in vielen Fällen nicht lang genug. Meistens endet die Erhebung mit dem Ende der Gabe der Studienmedikation und ist damit im Vergleich zur Gesamtlaufzeit einer Studie deutlich verkürzt. Für die Patientinnen und Patienten ist aber auch relevant, wie sich die Symptomatik oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelt. Deshalb müssen diese Endpunkte auch über das Behandlungsende, idealerweise über den gesamten Studienverlauf erhoben werden. Hier muss von den pharmazeutischen Unternehmern



„Für die Patientinnen und Patienten ist aber auch relevant, wie sich die Symptomatik oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelt.“ © iStock.com, Jacob Wackerhausen

nachgebessert werden. Dies betrifft einerseits die palliative Situation in der der Erhalt der Lebensqualität eine besondere Rolle spielt. Andererseits gibt es auch Krebserkrankungen, die einen eher chronischen Verlauf nehmen und bei denen die Beobachtung des Gesamtüberlebens innerhalb einer Studie zu lange dauern würde. Auch hier spielt die Erhebung patientenberichteter Endpunkte eine wichtige Rolle.

opg: Dr. Thomas Kaiser hat kürzlich auf dem Hauptstadtkongress angekündigt, das IQWiG werde die Forschung bezüglich Evidenzgenerierung selbst unterstützen und verstärken. Schließt dies auch eigene wissenschaftliche Forschung zu onkologischen Endpunkten mit ein?



„Teilweise haben die Studien, die vom IQWiG bewertet werden, noch wesentliche Mängel, die teilweise mit der Planung der Studie zu tun haben.“
© stock.adobe.com, Olivier Le Moal

Vervögyi: Bei dem Vorhaben des IQWiG, die Evidenzgenerierung zu unterstützen, wird das Hauptaugenmerk darauf liegen, dass Studien insgesamt besser und damit aussagekräftiger werden. Teilweise haben die Studien, die vom IQWiG bewertet werden, noch wesentliche Mängel, die teilweise mit der Planung der Studie zu tun haben. Mit der Unterstützung der Evidenzgenerierung möchte das IQWiG einen Beitrag dazu leisten, dass solche Mängel bereits auf Ebene der Studienplanung vermieden werden. Dies schließt auch

die Verwendung der richtigen Endpunkte ein, die Art und Dauer der Nachbeobachtung sowie die geplanten Auswertungen für diese Endpunkte. Das IQWiG ist im Rahmen der Erprobungsstudien und der anwendungsbegleitenden Datenerhebung bereits heute in die Planung von Studien eingebunden.

opg: Auf dem gleichen Panel des Hauptstadtkongresses hat Prof. Nisar Peter Malek eine Revolution bei klinischen Studien prognostiziert: „Wir werden uns nicht mehr in dem Umfang auf randomisierte Phase-III-Studien stützen.“ Gerade in der Personalisierten Medizin mit ihren kleinen Patientengruppen würden Register eine größere Rolle spielen. Was bedeutet diese Revolution für die HTA-Arbeit des IQWiG?

Vervögyi: In der Tat bekommt registerbasierte Forschung auch in Deutschland einen immer höheren Stellenwert. Register bieten für die Durchführung von Studien mehrere Vorteile: Liegt bereits eine bestehende Datenplattform wie ein Register vor, kann der Beginn einer Studie deutlich beschleunigt werden. Ein gutes Beispiel dafür ist die RECOVERY-Studie aus Großbritannien, die bereits kurz nach Beginn der Corona-Pandemie mit dem Einschluss von Patientinnen und Patienten begonnen hat und so schnell Erkenntnisse zu wirksamen Therapien liefern konnte. Das war nur

deshalb möglich, weil es bereits eine bestehende Datenplattform gab.

opg: Gibt es weitere Vorteile?

Vervögyi: Register bieten zudem Vorteile bei der Identifikation von Patientinnen und Patienten für eine geplante Studie, da diese gegebenenfalls bereits im Register erfasst sind und so gezielt angesprochen werden können, ob sie an einer Studie teilnehmen möchten. Dies kann dazu beitragen, dass Studien nicht nur schneller rekrutieren, sondern möglicherweise auch deutlich mehr Patientinnen und Patienten einschließen können – insbesondere, wenn die Register international angelegt sind. Bei seltenen Erkrankungen kann das dazu beitragen, dass ausreichend Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden können. Nicht zuletzt sind die Kosten für die Durchführung einer registerbasierten Studie deutlich geringer, da die Infrastruktur, die ansonsten für eine Studie mit viel Aufwand aufgebaut werden muss, bereits durch das Register gegeben ist.

opg: Aber?

Vervögyi: ... trotzdem sollte registerbasierte Forschung nicht bedeuten, dass man auf die Vorteile der Randomisierung verzichtet, auch nicht in seltenen Erkrankungen in der personalisierten Medizin. Registerbasierte randomisierte kontrollierte Studien, sogenannte RRCTs, sind ein Weg, die Vorteile der Register mit der Aussagekraft einer randomisierten Studie zu verbinden.

opg: Das EU-HTA-Verfahren startet demnächst mit Krebstherapien. Wird der europäische Blick auf Endpunkte das deutsche Bewertungsverfahren beeinflussen? Wenn ja, wie?

Vervögyi: Wir wissen, dass sich in den verschiedenen Mitgliedsstaaten die Fragestellungen der Nutzenbewertung abhängig von der Ausgestaltung der Gesundheitssysteme durchaus unterscheiden können. Das hat auch Einfluss auf die dann jeweils relevanten Endpunkte. So besteht beispielsweise ein Unterschied zwischen den Mitgliedsstaaten, die Entscheidungen ausgehend von Kosteneffektivitätsanalysen treffen, und denen, die

Zur Person

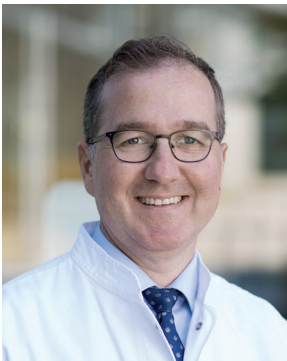
Dr. Volker Vervögyi hat Tiermedizin und Epidemiologie studiert. Seine Stationen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): 2006-2014 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Ressort Arzneimittelbewertung; 2014-2019 stellvertretender Ressortleiter; 2019-2023 Bereichsleiter Onkologie (solide Tumoren). Seit Oktober 2023 ist er Bereichsleiter Onkologie (solide Tumore) und anwendungsbegleitende Datenerhebung.



auf der Basis von klinischem Zusatznutzen entscheiden. In dem europäischen Bericht zur Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu denjenigen Endpunkten dargestellt, die die Mitgliedsstaaten bei der Formulierung ihrer Fragestellung aufgeführt haben. Es findet aber explizit keine Bewertung statt, ob ein Endpunkt relevant ist oder nicht. Dies geschieht dann auf nationaler Ebene. In Deutschland wird diese Bewertung weiterhin nach den bewährten Kriterien des AMNOG durchgeführt. ◀

Revolution bei klinischen Studien

Radikale Veränderung bei klinischen Studien prognostiziert der Onkologe Prof. Nisar Peter Malek vom Universitätsklinikum Tübingen auf dem Hauptstadt-kongress in diesem Jahr. Und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in Gesundheitswesen (IQWiG) will das „Silodenken klinischer Studien“ hinter sich lassen.



Prof. Nisar Peter Malek (Foto links) vom Universitätsklinikum Tübingen und IQWiG-Chef Dr. Thomas Kaiser © TnKpMI, CC, BY-SA 4.0 und IQWiG



Malek stellt beim Forum Spitzenmedizin die These auf, dass man in den nächsten Jahren eine „Revolution bei der Durchführung klinischer Studien“ sehen werde. Seine Prognose: „Wir werden uns nicht mehr in dem Umfang auf randomisierte Phase-III-Studien stützen.“ Gerade in der Personalisierten Medizin mit ihren kleinen Patientengruppen würden Register eine größere Rolle spielen. Sie könnten genutzt werden, um die Innovationskraft eines neuen Medikamentes gegen die gesammelten Daten zu vergleichen. Außerdem sieht der Ärztliche Direktor der Klinik Innere Medizin I am Uniklinikum Tübingen die Register als Möglichkeit, um eine „Reserve Translation“ zu machen. Das bedeutet: „Wir wissen zum Beispiel aus der Off-Label-Behandlung von Patienten mit bestimmten Tumorerkrankungen, dass hier ein Ansprechen, also ein Nutzen, erzeugt wird. Daraus können wir wiederum Rückschlüsse für die Initiierung neuer Studienkonzepte ziehen.“

Wille zu guter Forschung

Beim Spitzenforum macht sich IQWiG-Leiter Dr. Thomas Kaiser für die Etablierung einer Forschungsinfrastruktur hierzulande stark. Dabei geht es um qualitativ hochwertige, stehende Dateninfrastrukturen – „das können universitäre Netzwerke sein, das können Verknüpfungen mit anderen Daten sein, das können Register sein und

das können auch andere Datenstrukturen sein“. Für Kaiser gehört dazu auch, das „Silodenken klinischer Studien“ hinter sich zu lassen, sprich nicht für jede klinische Studie eine neue Datenstruktur aufzubauen, die dann wieder beendet wird, sobald die Studie abgeschlossen ist. Er wirbt stattdessen für stehende Infrastrukturen, die nicht zuletzt bei der Vergleichbarkeit von Daten und Studien und auch in Sachen Reaktionsfähigkeit überlegen seien. Allerdings sei es mit der Infrastruktur allein nicht getan, Kaiser mahnt auch einen „Willen zur guten Forschung“ an. Darunter stellt er sich etwa vor, den Zeitraum zwischen Zulassungsantrag und Marktzugang eines neuen Arzneimittels zu nutzen, um Studien aufzusetzen, die nach Marktzugang aufgrund der Patientenpräferenzen nicht mehr realisierbar seien. ◀

IMPRESSUM

OPG – Operation Gesundheitswesen, ISSN 1860-8434, 2024, 22. Jahrgang
pag Presseagentur Gesundheit GmbH, Albrechtstraße 11, 10117 Berlin
Tel.: 030 - 318 649-0, Mail: news@pa-gesundheit.de, Web: www.pa-gesundheit.de

Geschäftsführer: Lisa Braun, Michael Pross, Herausgeberin: Lisa Braun

Redaktion: Lisa Braun (verantwortlich), Antje Hoppe; Layout, Bildredaktion und
Layout: Anna Fiolka

Druck: PIEREG Druckcenter Berlin GmbH

Alle Texte und Fotos sind urheberrechtlich geschützt. © PAG 2024. Es gelten ausschließlich die vertraglich vereinbarten Geschäfts- und Nutzungsbedingungen.

Haftungshinweis: Trotz sorgfältiger inhaltlicher Kontrolle übernehmen wir keine Haftung für die Inhalte externer Links. Für den Inhalt der verlinkten Seiten sind ausschließlich deren Betreiber verantwortlich.