

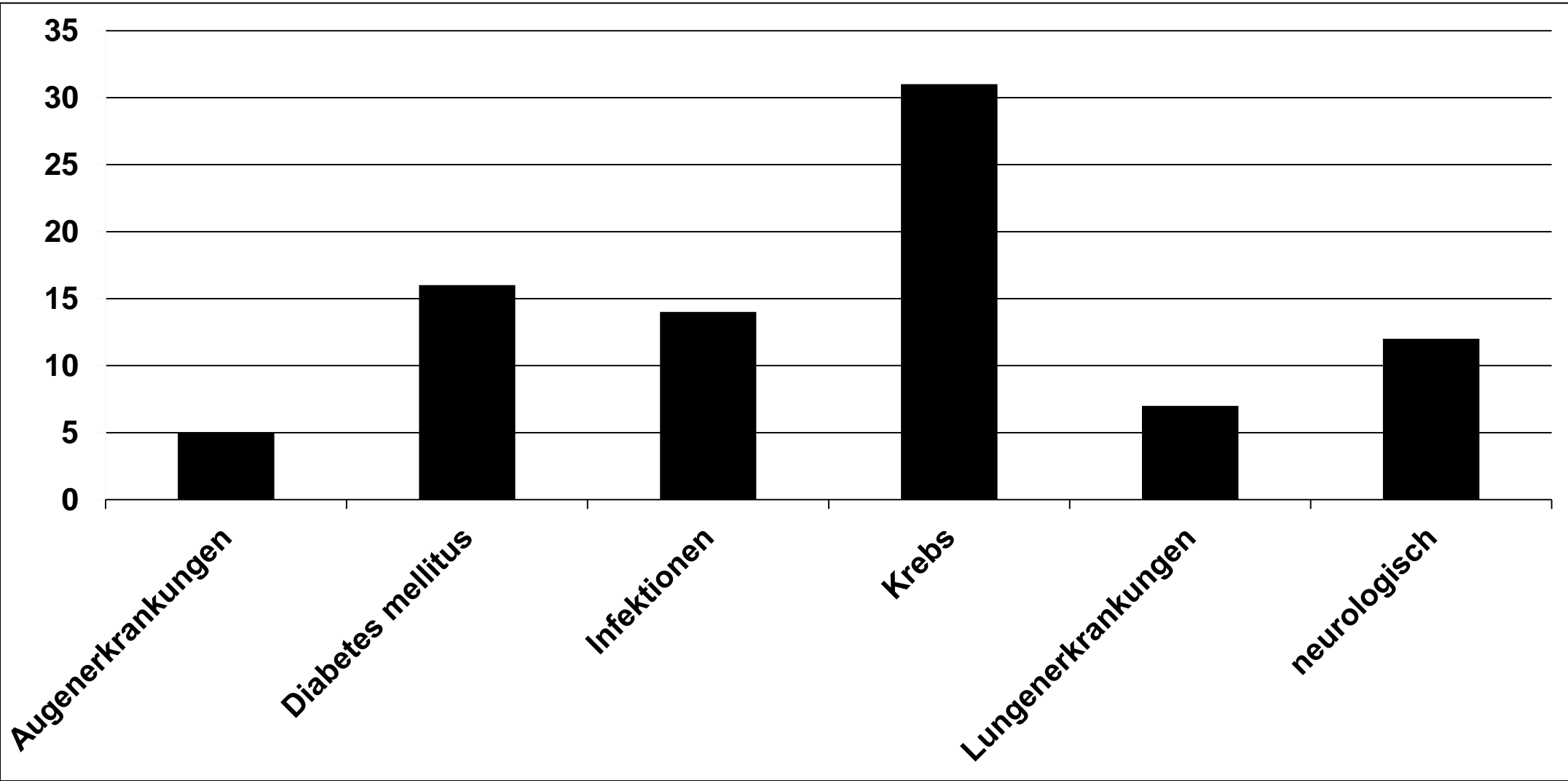
# Kriterien für Behandlungswechsel in onkologischen Studien

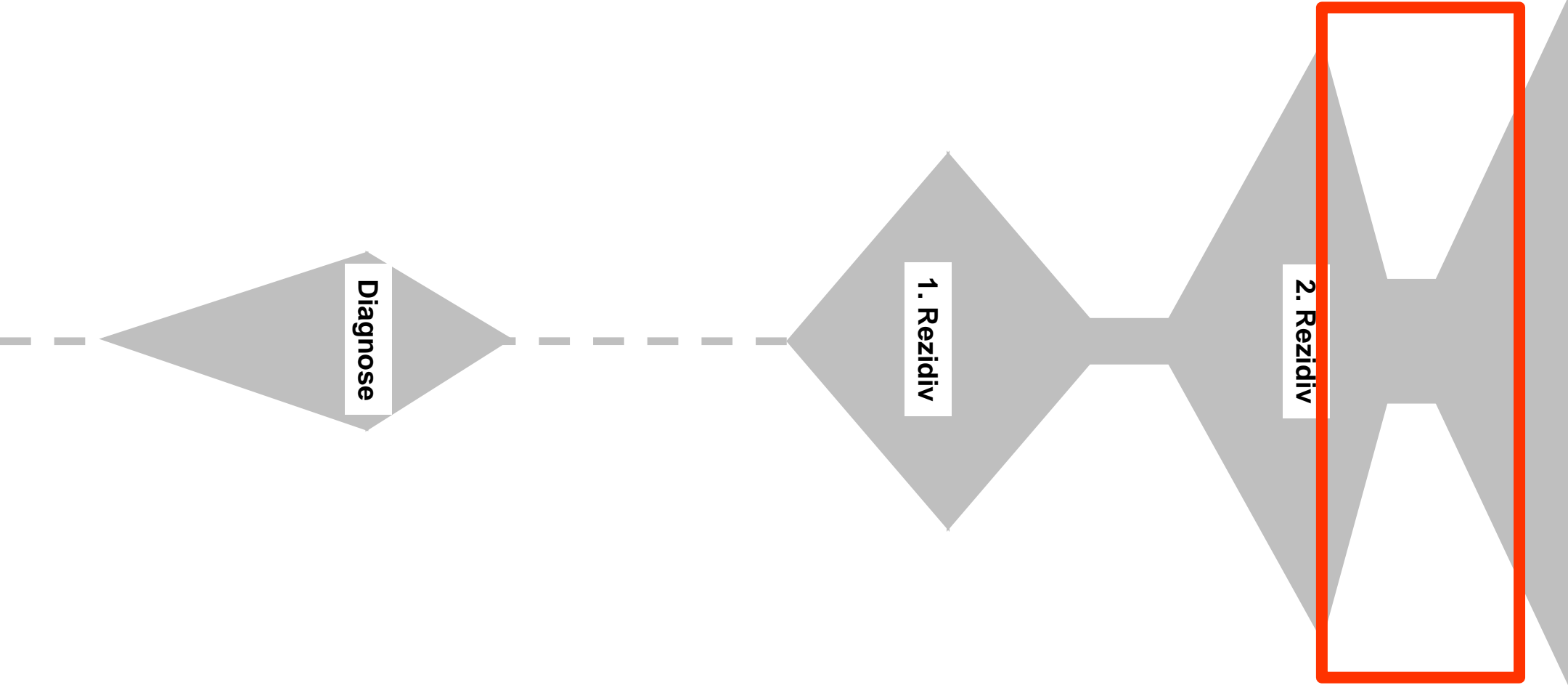
Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann



# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Zulassung neuer Medikamente (EMA)

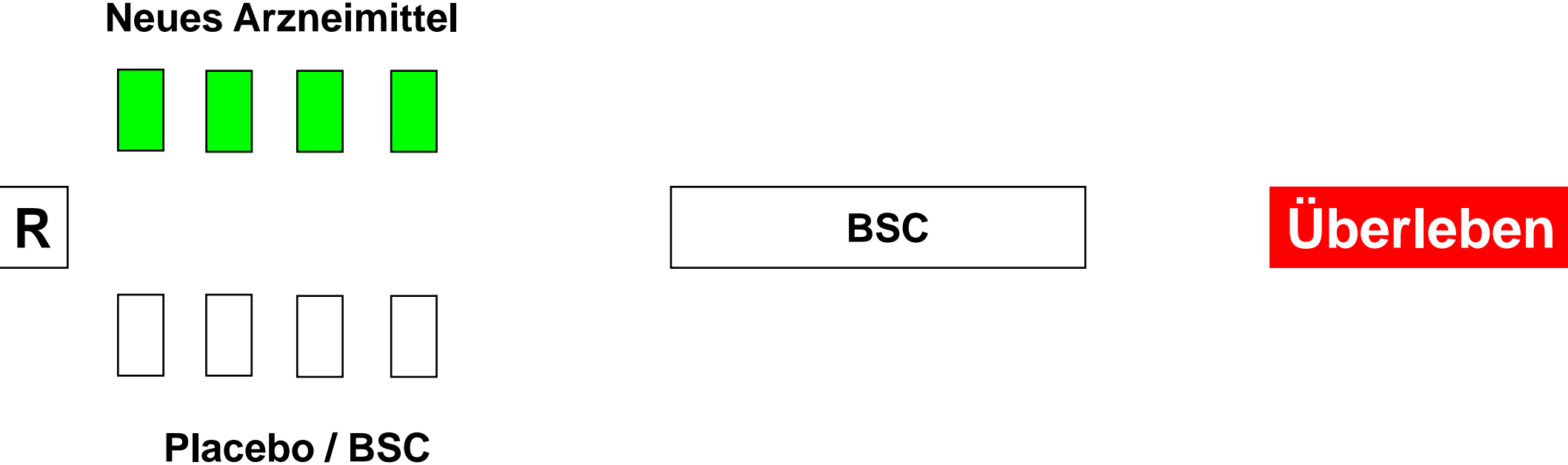




# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Studiendesign

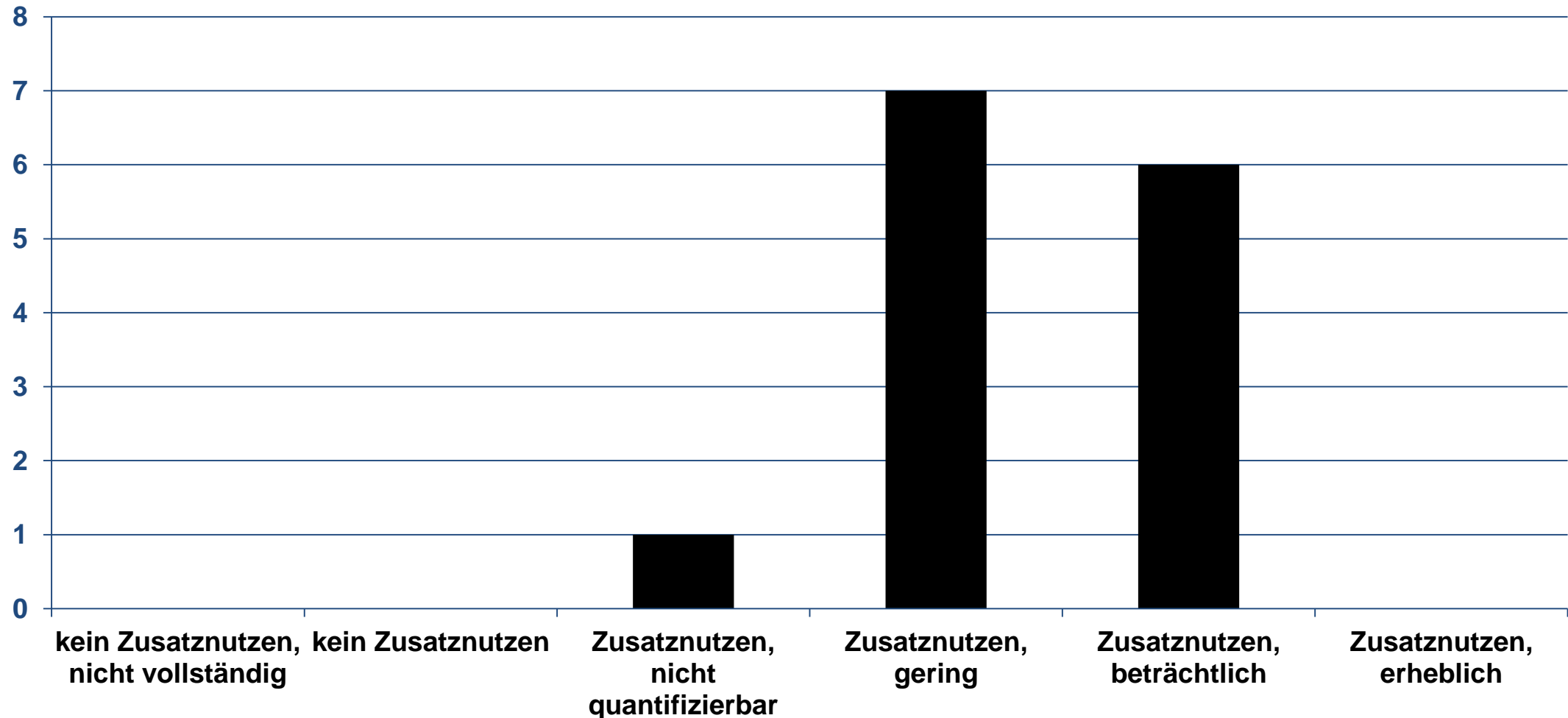
---

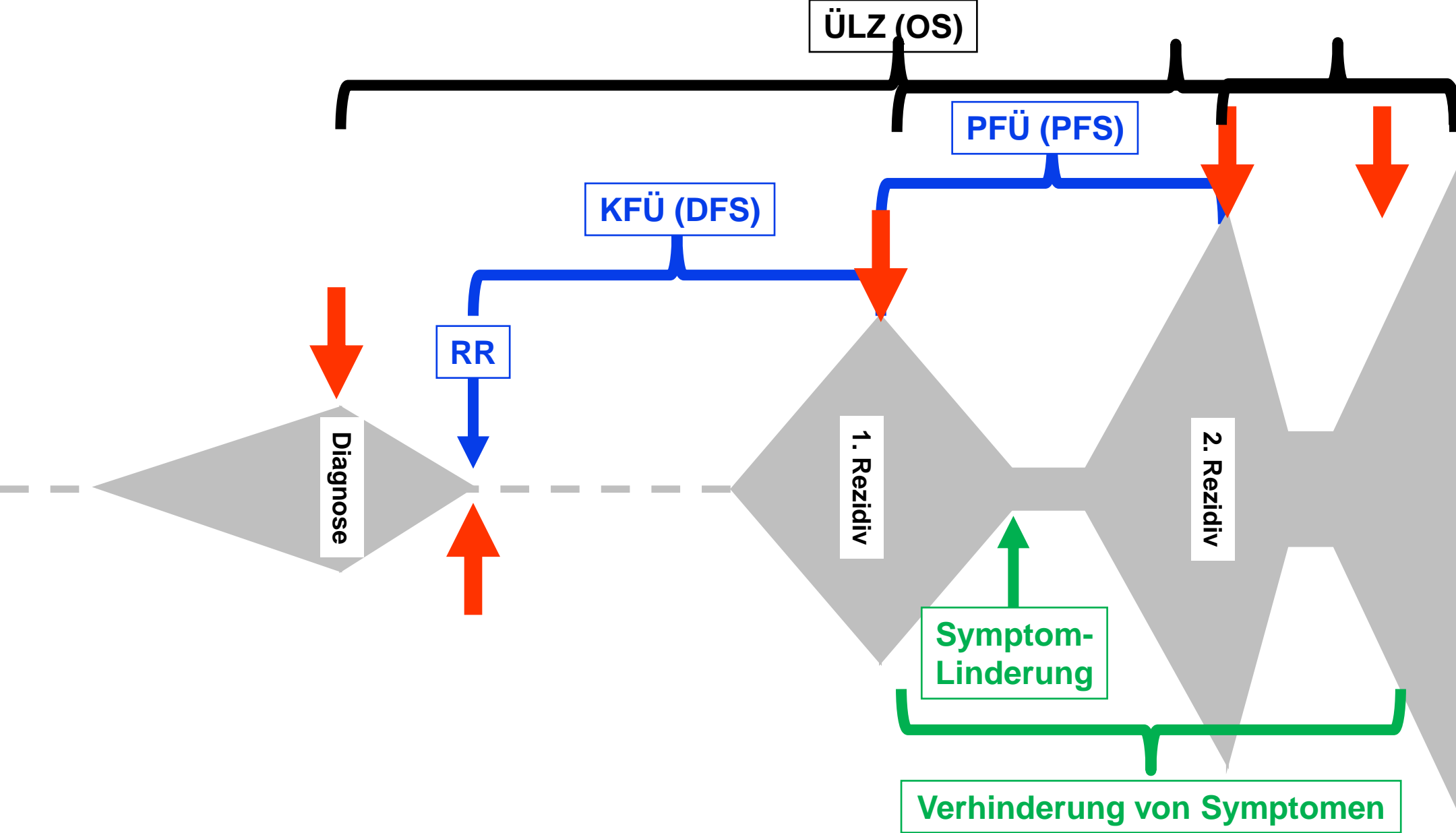


# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Placebo oder BSC – Ergebnisse der Nutzenbewertung

---





Lebensqualität / Patient Reported Outcome

# Kriterien

**Grundkrankheit**  
**Komorbidity**

**Toxizität**

**weitere**  
**Therapieoptionen**

**Patientenwunsch**

# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Rezidiv, Progress, Refraktarität (1)

---

<u>Methode</u>	<u>Standard</u>	<u>Weiterentwicklung</u>
Bildgebung	RECIST	<p>Zunahme der Raumforderung ohne Tumorprogress (Bevacizumab, Immuntherapie)</p> <p>Persistierende Raumforderung mit veränderter Struktur (Ghosting)</p> <p>PET Negativität bei persistierender Raumforderung (Lymphome)</p>



# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

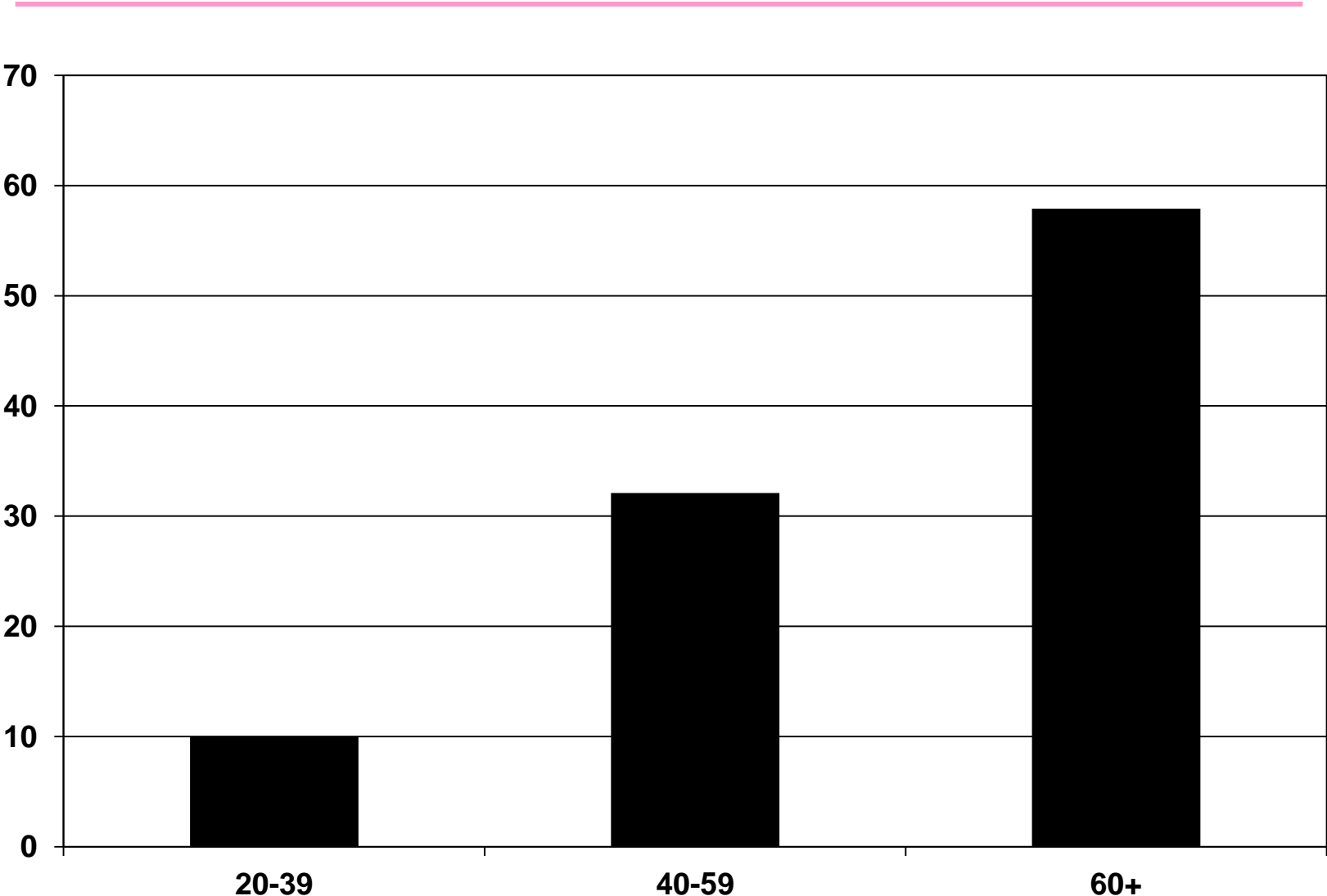
## Rezidiv, Progress, Refraktarität (2)

---

<u>Methoden</u>	<u>Standard</u>	<u>Weiterentwicklung</u>
Labor	ISL	Anstieg von Tumormarkern zu Beginn einer Therapie (PSA bei Prostata-Ca., CLL unter Ibrutinib)  Minimal Residual Disease  Bezug zur onkologischen Symptomatik
Symptomatik	PRO	Malignomspezifische Instrumente
körperliche Untersuchung		Video-Dokumentation

# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Komorbidität



# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Toxizität / SAE

---

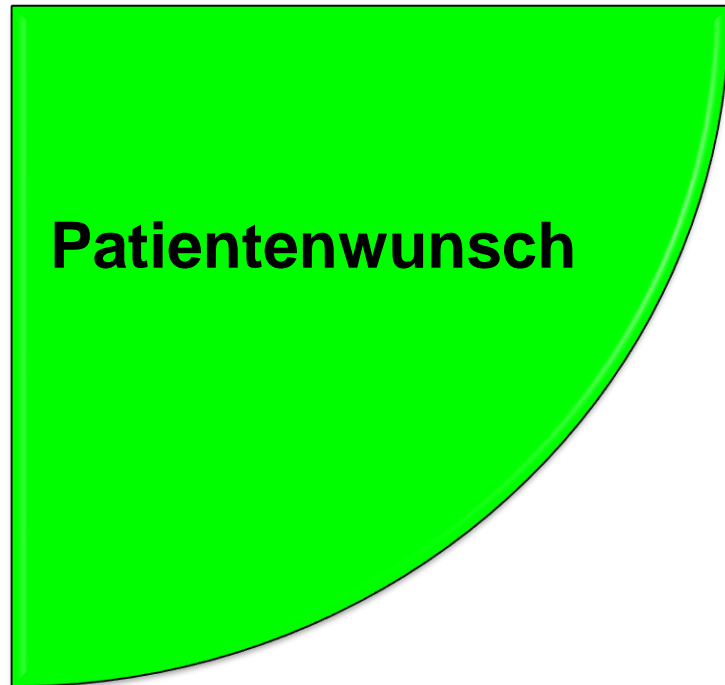
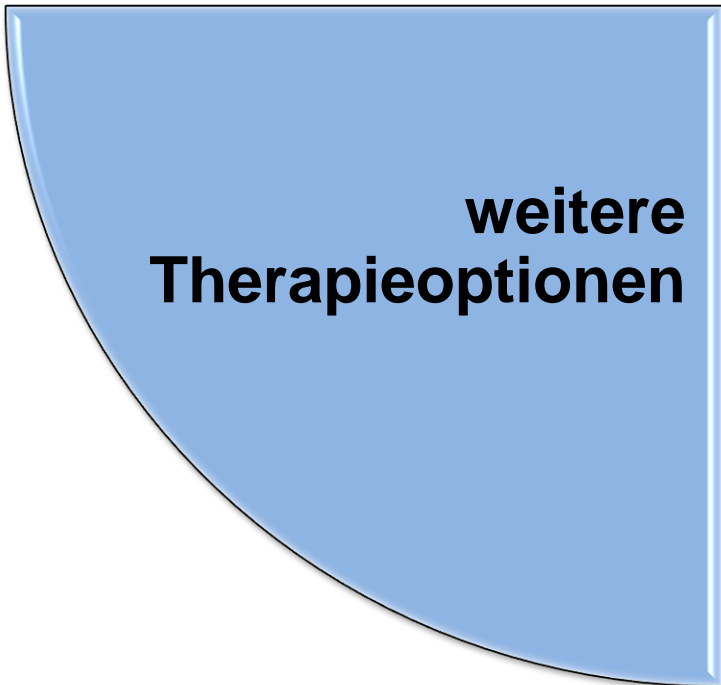
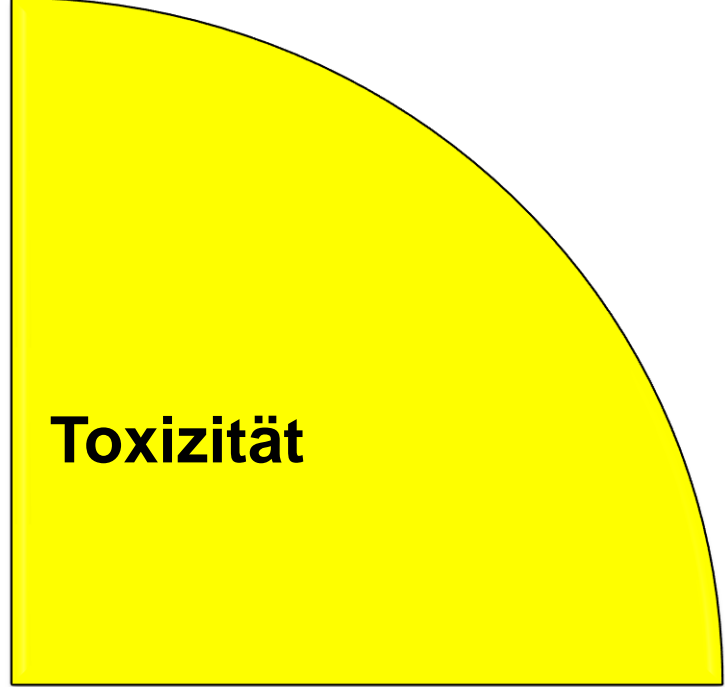
**objektiv**

**CTCAE**

**subjektiv**

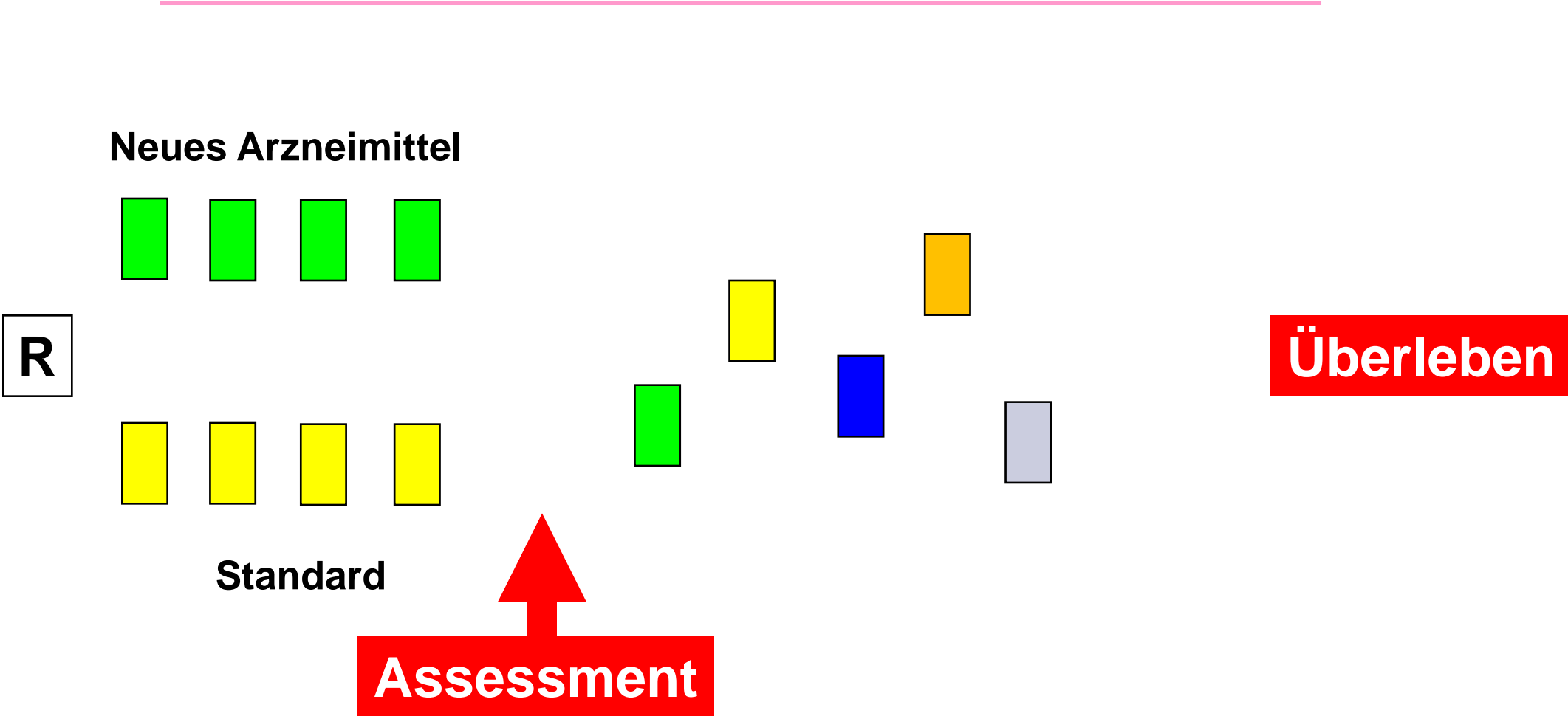
**PRO  
(PRO-CTCAE)**

**Abbruchquote**



# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

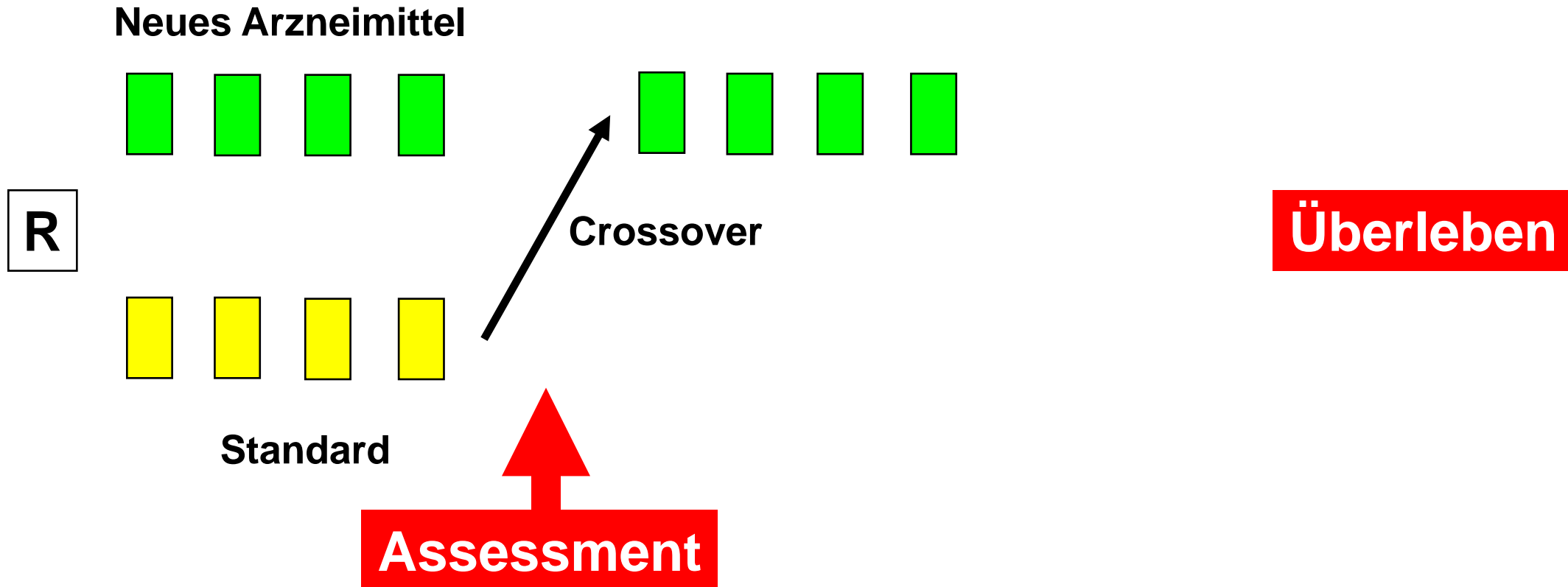
## Postprogressionstherapie



# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Postprogressionstherapie - Crossover

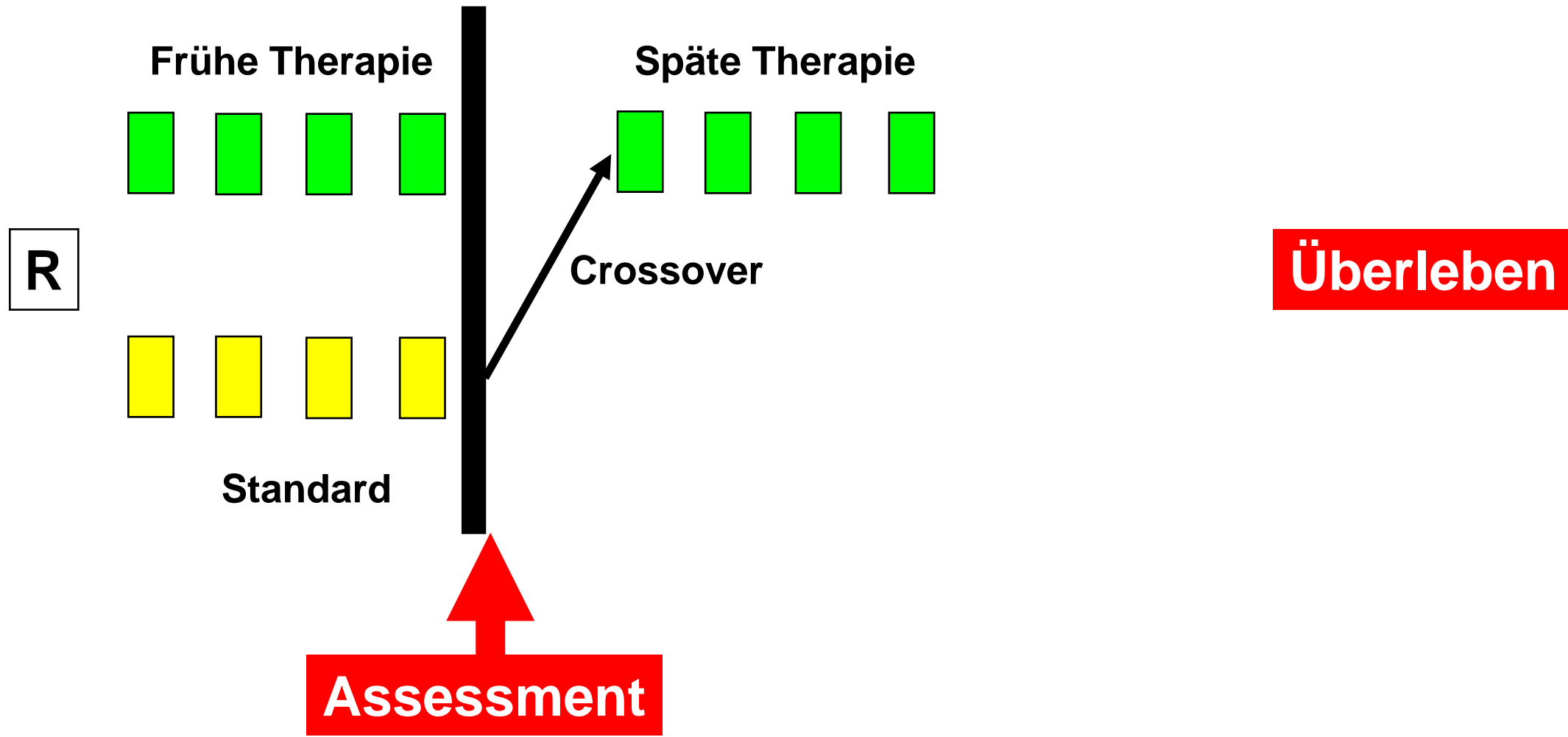
---



Erstautor	Indikation	Zeitpunkt	Kontrolle	Neu	N	Crossover (%)	RR	PFÜ	ÜLZ
Miller, 2012	Lunge, NSCLC, EGFR+	Erstlinie	Chemotherapie	Afatanib	345	60			
Rini, 2011	Niere, klarzellig	Zweitlinie	Sorafenib	Axitinib	723	-			
Shaw, 2013	Lunge, NSCLC, ALK+	Zweitlinie	Chemotherapie	Crizotinib	347	62			
Hauschild, 2012	Melanom, BRAF+	Erstlinie	Dacarbazin	Dabrafenib	250	57			
Kantarjian, 2010	CML	Erstlinie	Imatinib	Dasatinib	519	-			
Rosell, 2012	Lunge, NSCLC, ALK+	Erstlinie	Chemotherapie	Erlotinib	174	76			
Mok, 2009	Lunge, NSCLC, ALK+	Erstlinie	Chemotherapie	Gefitinib	261	64			
Maemondo, 2010	Lunge, NSCLC, ALK+	Erstlinie	Chemotherapie	Gefitinib	230	95			
Druker, 2006	CML	Erstlinie	IFN $\alpha$ /Cytarabin	Imatinib	1106	58			
Geyer, 2006	Mamma, HER2+	$\geq$ Zweitlinie	Kontrolle	Lapatinib	408	18			
Saglio,2010	CML	Erstlinie	Imatinib	Nilotinib	563	-			
Sternberg, 2010	Niere	$\geq$ Erstlinie	Placebo	Pazopanib	435	54			
Grothey, 2013	Kolon/Rektum	$\geq$ Drittlinie	BSC	Regorafenib	760	-			
Verstovsek, 2012	Primäre Myelofibrose	Erstlinie	Placebo	Ruxolitinib	309	23			
Escudier, 2007	Niere, klarzellig	Erstlinie	Placebo	Sorafenib	903	48			
Motzer, 2009	Niere, klarzellig	Erstlinie	IFN $\alpha$	Sunitinib	750	-			
Wells, 2012	Schilddrüse, medullär	Erstlinie	Placebo	Vandetanib	331	58			
Chapman. 2011	Melanom. BRAF+	Erstlinie	Dacarbazin	Vemurafenib	675	25			

# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

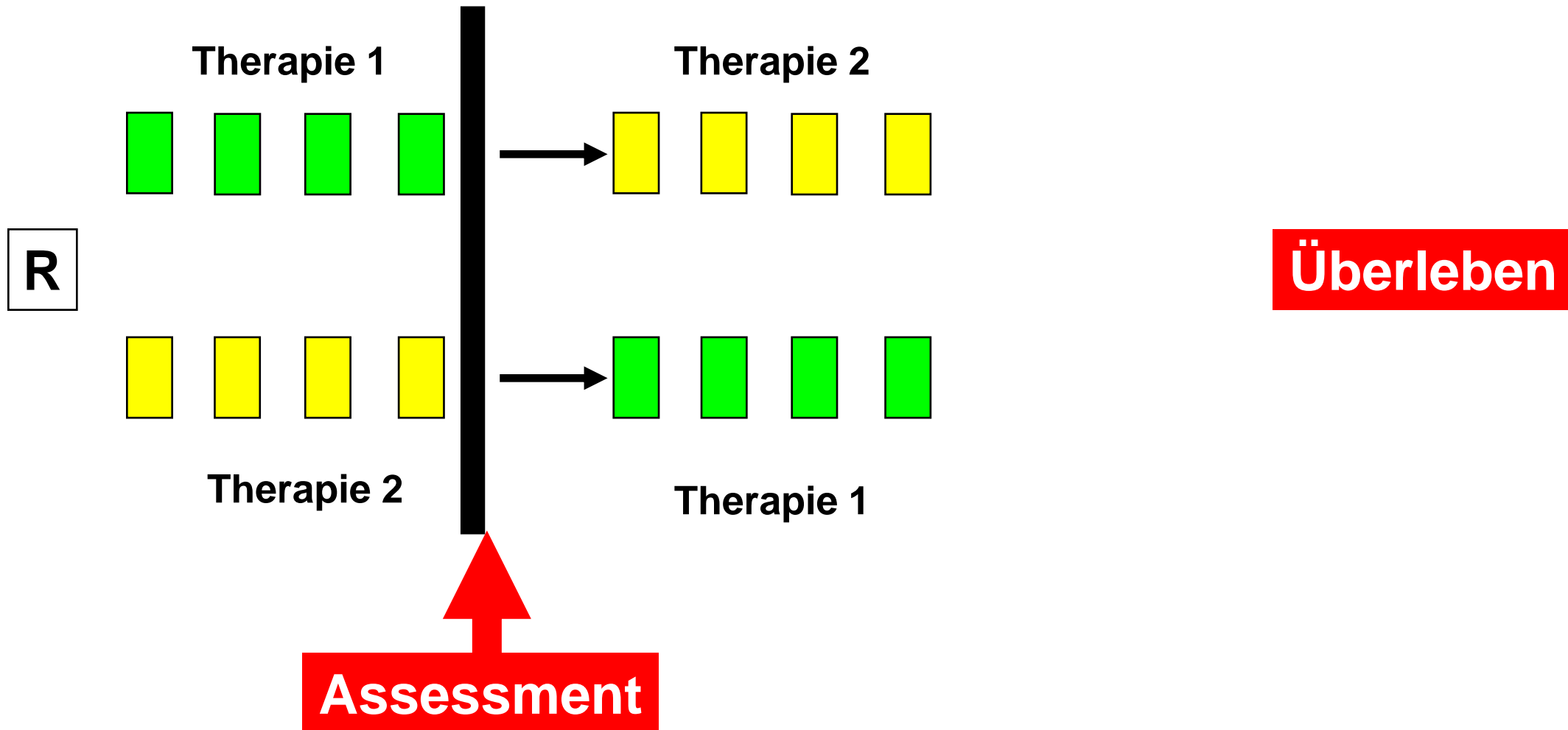
## Postprogressionstherapie - Crossover





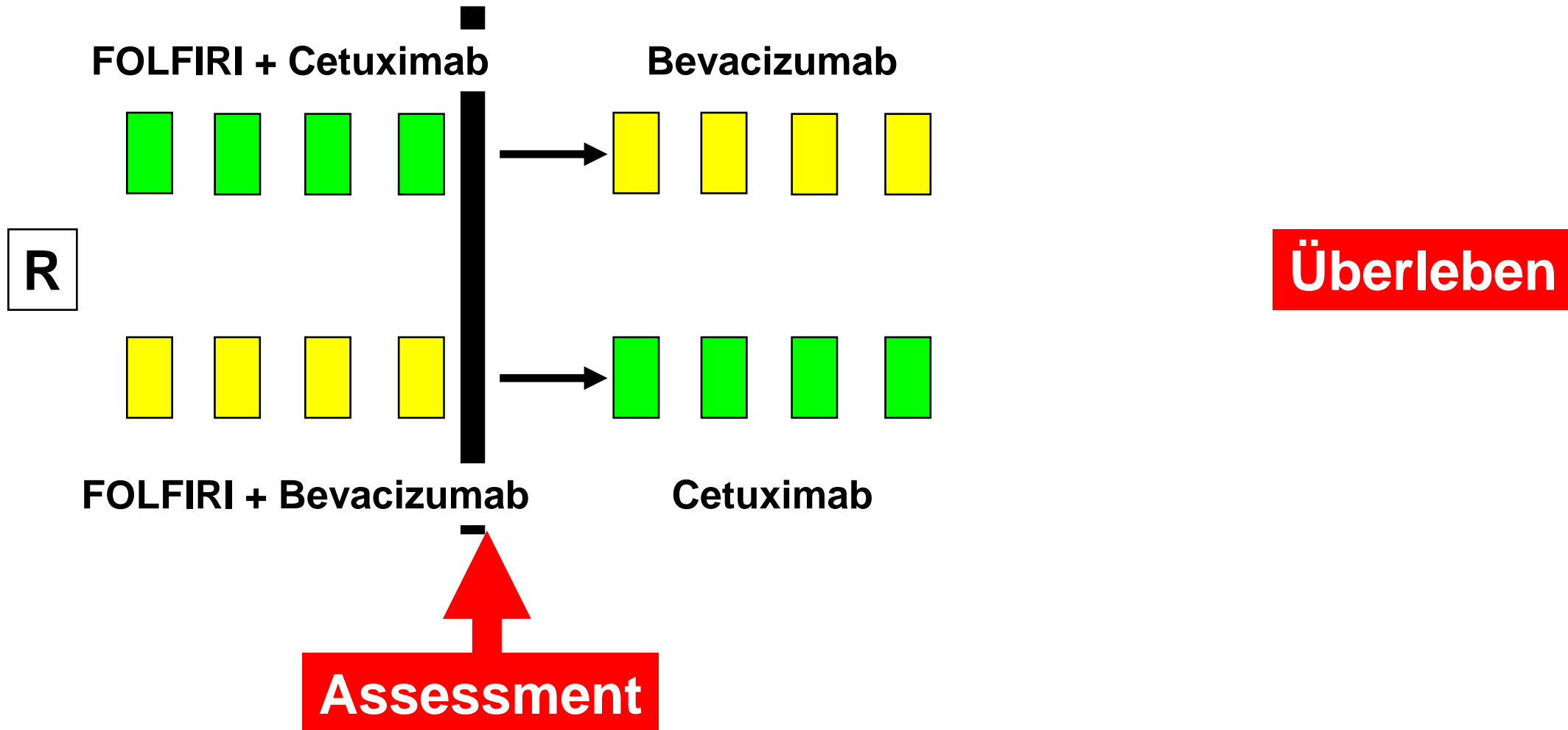
# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Postprogressionstherapie - Sequenztherapie



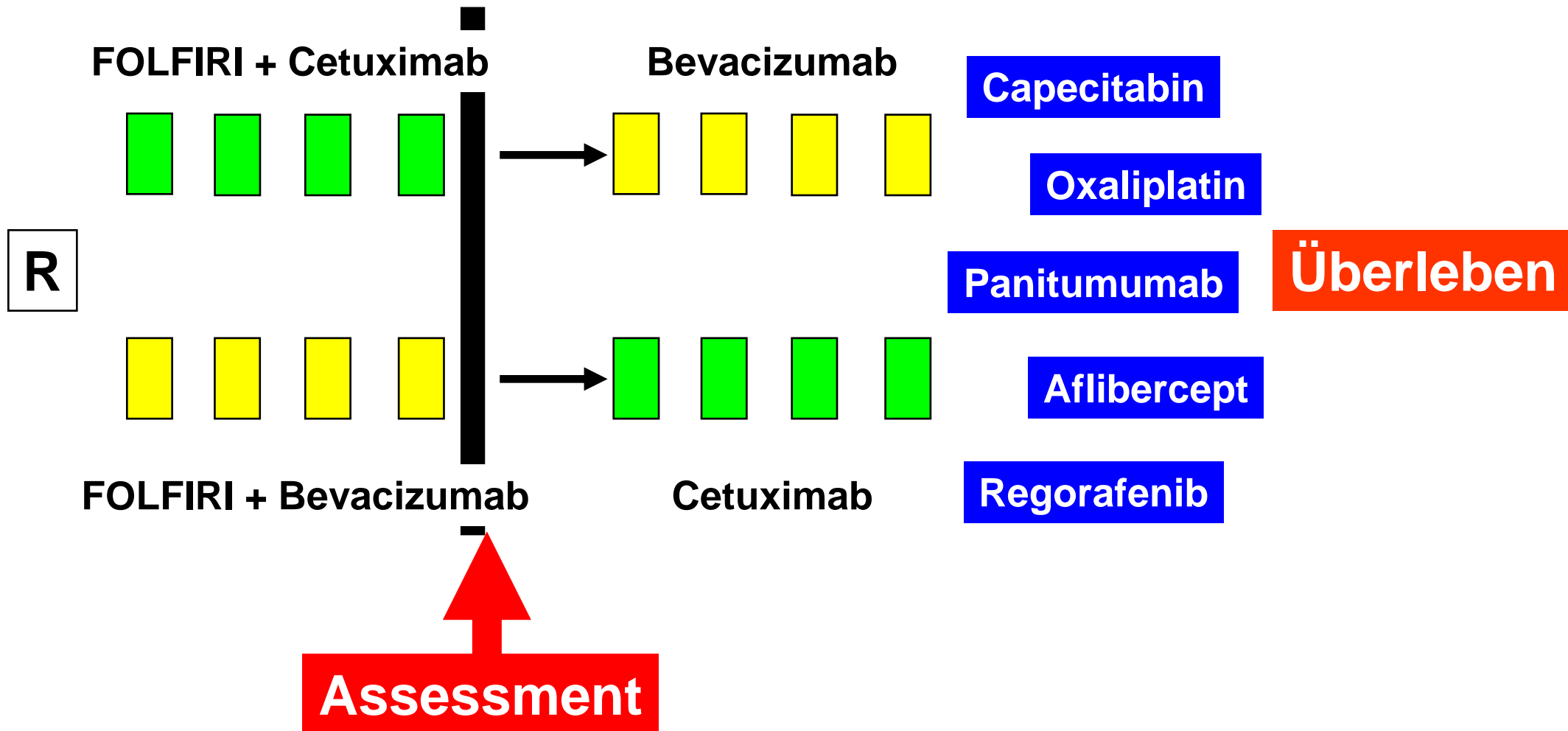
# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Postprogressionstherapie - Sequenztherapie



# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Postprogressionstherapie - Sequenztherapie



# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Formen des Behandlungswechsels - Melanom

---

	<u>Studie</u>	<u>FDA</u>	<u>EMA</u>
<b>Ipilimumab</b>	<b>9/2004 – 8/2008</b>	<b>5/2011</b>	<b>7/2011</b>
	<b>8/2006 – 1/2008</b>		
<b>Vemurafenib</b>	<b>1/2010 – 12/2010</b>	<b>8/2011</b>	<b>2/2012</b>
<b>Dabrafenib</b>	<b>12/2010 – 9/2011</b>	<b>5/2013</b>	<b>9/2013</b>
<b>Trametinib</b>	<b>3/2010 – 7/2011</b>	<b>1/2014</b>	<b>offen</b>

# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Patientenwunsch

---

**Women resist trials to test marrow transplants.**

**New York Times, February 15, 1995: C(8)**

# Behandlungswechsel in onkologischen Studien

## Patientenwunsch

---



EUROPEAN COMMISSION

MEMO

Brussels, 2 April 2014

New rules for clinical trials conducted in the EU

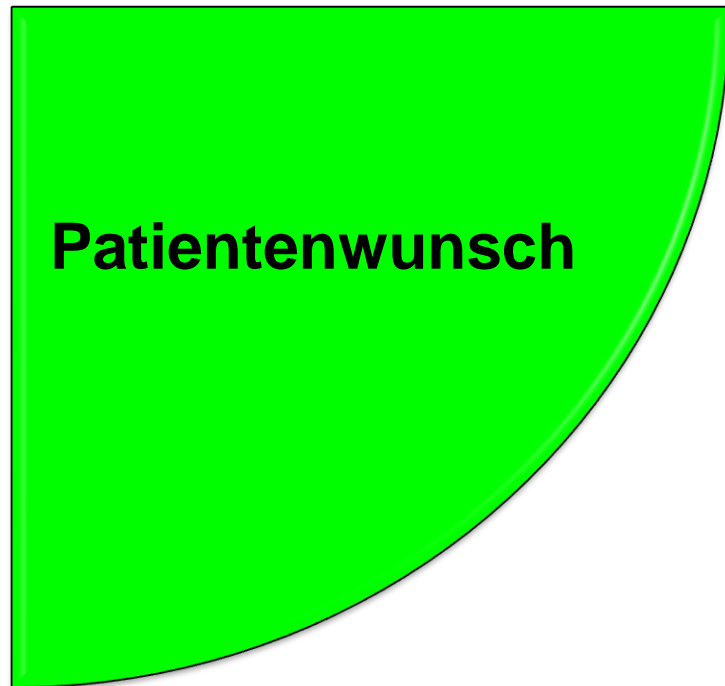
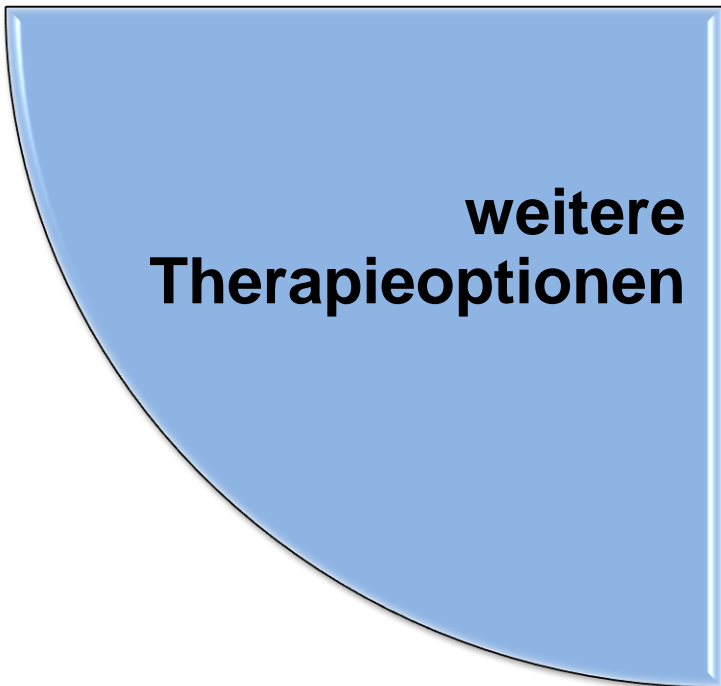
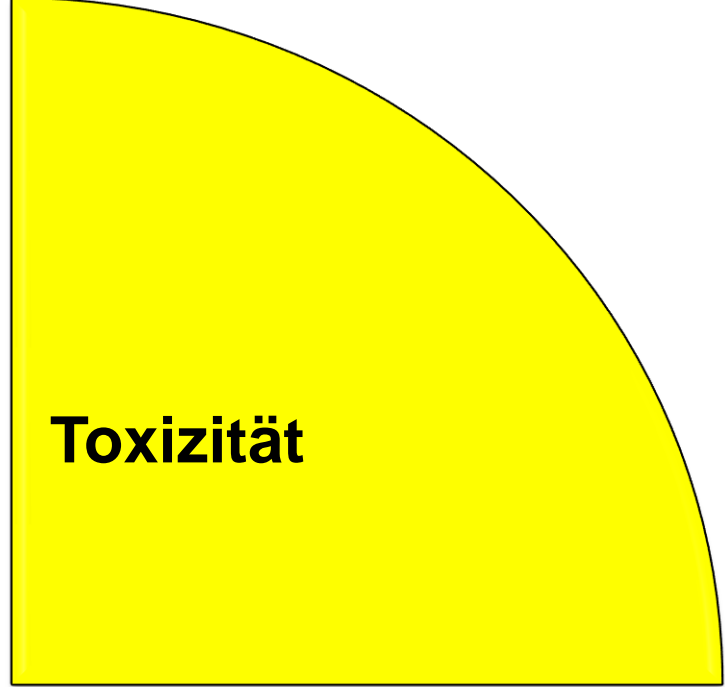


**Autonomie**

**Beteiligung von Patienten am Studiendesign**

**Gerechtigkeit**

**Ein Studienpatient darf nicht schlechter behandelt werden als ein Nicht-Studienpatient.**



# Behandlungswechsel

## Zusammenfassung

---

- **Behandlungswechsel ist in einer Vielzahl von onkologischen Behandlungssituationen erforderlich.**
- **Je länger der Krankheitsverlauf, umso häufiger ergibt sich die Notwendigkeit eines Behandlungswechsels.**
- **Methoden für die Evaluation von Wirksamkeit und Nutzen neuer Arzneimittel müssen Behandlungswechsel berücksichtigen.**
- **Die Kriterien für Behandlungswechsel sollen Inhalt von Studienprotokollen, ggf. von Amendments, sein.**
- **Studienpatienten müssen langfristig nachbeobachtet werden.**





Gerhard Richter, *Schädel mit Kerze*

**Vielen Dank  
für die  
Aufmerksamkeit!**

[woermann@dgho.de](mailto:woermann@dgho.de)